

# Serirane lezije

## Serrated lesions

Marko Kastelic\*<sup>1</sup>, Katja Tepeš<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina

<sup>2</sup>Splošna bolnica Celje, Oddelek za gastroenterologijo, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Gastroenterolog 2016; 2: 17–23

**Ključne besede:** *serirane lezije, sindrom serirane polipoze, endoskopske značilnosti, sledenje*

**Key words:** *serrated lesions, serrated polyposis syndrome, endoscopic characteristics, follow up*

### POVZETEK

Serirane lezije so predhodnik do 30 % raka debelega črevesja in rektuma. Njihov nastanek je povezan z epigenetskimi spremembami DNA – hipermetilacijo regij genov CpG. Histopatološko se delijo na hiperplastične polipe, sesilne serirane lezije, tradicionalne serirane adenome in mešane polipe. WHO je postavila tudi jasne diagnostične kriterije za sindrom serirane polipoze, ki predstavlja visoko tveganje za rak debelega črevesja in danke. Zaradi svojih endoskopskih značilnosti serirane lezije med kolonoskopijo težje odkrijemo, pri endoskopskih odstranitvah pogosteje ostane reziduum tkiva kot pri odstranjevanju adenomov, zato so tudi pogosteje povezane z nastankom intervalnega raka debelega črevesa, predvsem v desnem delu debelega črevesja.

### ABSTRACT

Serrated lesions are precursors of up to 30 % of colorectal cancers. Etiologically, they are associated with epigenetic DNA hypermethylation of CpG islands. Histopathologically, they are classified as hyperplastic lesions, sessile serrated lesions, traditional serrated adenoma and mixed polyps. Serrate polyposis syndrome is characterized by the presence of multiple lesions proximal to the sigmoid colon. Because of their endoscopic appearance, serrated lesions can be more easily missed on examination and are more often incompletely resected than conventional adenoma. For this reason, they are also more often connected with the development of proximal interval colon cancer.

\*Marko Kastelic, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina

E-pošta: marko.kastelic@gmail.com

## UVOD

Serirane lezije (SL) debelega črevesja (DČ) imajo serirano (nazobčano) morfolgijo kriptnega epitelija, med sabo pa se ločijo po potencialu za napredovanje v invazivni karcinom (1). Pred 30 leti so se SL imenovale hiperplastični polipi, za katere smo domnevali, da nimajo malignega potenciala (2). Kasneje so bile prepoznane podskupine SL, ki predstavljajo predrakave spremembe raka debelega črevesja (RDČ) in se pojavljajo predvsem v proksimalnem hemikolonu (3–12). Po WHO ( Svetovna zdravstvena organizacija ) klasifikaciji SL razdelimo na 4 skupine: hiperplastični polipi (HP), sesilne serirane lezije (SSL), tradicionalni serirani adenomi (TSA) in mešani polipi (MP; 13).

## Epidemiologija

Številne študije, ki so bile narejene na podlagi obdukcijskih raziskav, so pokazale, da je prevalenca SL pri odraslih med 25 % do 50 % (14–21). Prevalenca lezij se le malo viša s starostjo (14–24) v primerjavi s konvencionalnimi adenomi, pri katerih pogostnost strmo narašča s starostjo (14,17, 21). Večina SL se res nahaja v sigmoidnem kolonu in rektumu, vendar je razporeditev odvisna od histološkega podtipa lezije (14–18, 26). Tako so HP predvsem v levem hemikolonu in predstavljajo 70–95 % vseh SL (25–29). SSL predstavljajo 5–25 % SL in se nahajajo v desnem hemikolonu (25–33) in so najpomembnejši podtip SL. TSA so edine lezije v tej skupini, pri katerih je displazija vedno prisotna, vendar so veliko redkejši kot SSL in locirani predvsem v levem hemikolonu in rektumu (34, 35).

## Etiologija

Obstajajo vsaj 3 glavne molekularne poti nastanka RDČ. Najpogostejša je pot kromosomske nestabilnosti (CIN), ki je prisotna pri 67 %–70 % RDČ (36). Naslednja možnost je pot mikrosatelitne nestabilnosti ( MIN ), ki jo najdemo pri sindromu nepolipoidnega RDČ / Lynch sindromu (37), pri kateri gre za mutacijo v DNA mismatch repair genih ( genih za popraviljanje napak po delitvi DNA ). Ta pot je

povezana s 3 % RDČ (37). Ti dve poti vodita v nastanek RDČ preko nastanka adenomov.

Tretja pot pa vodi v nastanek RDČ preko SL in se imenuje epigenetska pot, kjer pride do metiliranja CpG-otokov (CpG-island methylator phenotype – CIMP; 1). Pri tej poti pride do prekomerne metilacije citozina v CpG otokih promotorskih regij tumor supresorskih genov, kar vodi do inaktivacije dotičnega gena (38). Po CIMP poti najverjetneje nastane 20 %–30 % RDČ . Pri teh bolnikih je prisotna tudi BRAF mutacija (39–41).

Polovica tumorjev, ki nastanejo po CIMP poti, izkazuje mikrosatelitno nestabilnost, enako kot tumorji, ki nastanejo v poti mikrosatelitne nestabilnosti. V obeh primerih je okvarjen isti gen – MLH1, le da gre pri CIMP poti za epigenetsko inaktivacijo, pri MIN poti pa za podedovano mutacijo (42).

## Tipi seriranih lezij

Povzetek kliničnih karakteristik in prevalence SL je podan v Tabeli 1.

### • Hiperplastični polip (HP)

HP so najpogostejša oblika SL in predstavljajo 70–95 % vseh SL (25–29) in 30% vseh lezij v DČ (43). Nahajajo se v distalnem kolonu, so praviloma drobne lezije (do 5 mm), polkrožne in bledeje od okolne sluznice. Večinoma na površini HP ni vidnih krvnih žil ali pa so le te drobne in nitkaste (44). Grajeni so iz enostavnih elongiranih kript, ki so v zgornji polovici nazobčane, v bazalnem delu pa kaže epitel regularno proliferacijo (1, 10, 45, 46). Za razliko od preostalih SL HP nimajo malignega potenciala. Obstajajo 3 histološke podvrste HP, in sicer mikrovezikularni tip (MVHP), tip čašastih celic (GCHP) in tip reven na mucinu (MPHP). Klinična pomembnost te razdelitve zaenkrat še ni znana (1).

### • Sesilne serirane lezije (SSL)

SSL predstavljajo 5–25 % vseh SL (25–29) in 3–8 % vse lezij DČ (43). Po barvi in distribuciji žil so podobni HP. Gre za ploske, plazeče lezije, ki se po barvi ne razlikujejo od okolne sluznice. Za razliko od HP so večje in se nahajajo predvsem v

desnem/proksimalnem hemikolonu. Zanje je značilna spremenjena arhitektura kripta – te so nazobčane tudi v bazalnih območjih, ki so dilatirana, kripte pa pogosto dobijo obliko črke L ali obrnjene črke T (1, 10, 45, 46). Površina je tipično neravna (47), lahko imajo na površini čep sluzi (48), robovi lezije so nejasno očrtani (47, 49). Zato je v primerjavi s konvencionalnimi adenomi te lezije težje opaziti in tudi težje odstraniti v zdravo. (50).

- **Mešani polipi (MP) ali SSL z displazijo**

MP je lezija s kombinacijo histoloških sprememb seriranih lezij ter klasičnega adenoma. Vse bolj prevladuje mnenje, da pri MP z displazijo ne gre za kolizijske tumorje, temveč za bolj napredovalo (premaligno) obliko SSL. WHO je zanje zato predlagal termin SSL s citološko displazijo (1, 10, 45, 46). Rex in East svetujeta (1, 42), da se tako nizko kot visoko stopnjo displazije pri SSL obravnava kot napredovalo lezijo, ki je klinično pomembna kot adenom z visoko stopnjo displazije. MP ali SSL s citološko displazijo predstavlja cca 1 % vseh kolorektalnih polipov (43).

- **Tradicionalni serirani adenomi (TSA)**

TSA je zelo redka lezija (< 1 % vseh kolorektalnih polipov), ki ima vedno prisotno displazijo, in se nahaja predvsem v levem hemikolonu in rektumu (34, 35). TSA je sprememba s serirano morfološko in mukozno neoplazijo. Zanje so značilne visoke kolumnarne celice z eozinofilno citoplazmo in ovalnimi jedri z nizko ali odsotno mitotsko aktivnostjo

ter tvorbo abortivnih »aberantnih« kripta, ki ne segajo do muskularis mukoze (1, 10, 45, 46). Ravno zaradi histološke najdbe displazije in možne vilozne entitete lahko pride do zamenjave z konvencionalnim tubuloviloznim adenomom, čeprav ima TSA specifične histološke kriterije (42). Obravnava se jih enako kot konvencionalne adenome (1, 10, 45, 46).

### Sindrom serirane polipoze (SSP)

Za SSP (v preteklosti imenovan sindrom hiperplastične polipoze) so značilne multiple serirane lezije v kolonu in rektumu. Po WHO definiciji mora biti za diagnozo SSP izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev (51):

1. Vsaj 5 seriranih lezij proksimalno od sigmoidnega kolona, od katerih sta vsaj 2 večji od 10 mm v premeru;
2. Prisotnost seriranih lezij proksimalno od sigmoidnega kolona, ne glede na število, pri posamezniku, ki je v prvem dednem redu bolnika s SSP;
3. Več kot 20 seriranih lezij katerekoli velikosti v celotnem kolonu.

Prisotnost SSP povečuje tveganje za nastanek RDC. V analizi serije kliničnih primerov so ugotovili prisotnost sinhronega RDC ob postavitvi diagnoze SSP v 25 %–50 % (51–58). Boparai ugotavlja 7 % kumulativno tveganje za nastanek RDC po 5 letih (59).

V presejalnih programih, ki temeljijo na odkrivanju okultne krvavitve v blatu, lahko prevalenca SSP pre-

Tabela 1: Klinične karakteristike kolorektalnih lezij (konvencionalnih adenomov in SL; 42).

Lezija	Prevalenca (43)	Lokacija (34–35)	Displazija	Maligni potencial
Konvencionalni adenomi	50 %	Povsod	Da	Da
<b>Serirane lezije</b>				
HP	30 %	Distalno	Ne	Ne
SSL	3–8 %	Proksimalno	Ne	Da
MP ali SSL z displazijo	<1 %	Proksimalno	Da	Da
TSA	Redek	Distalno	Da	Da

Legenda:

HP – hiperplastični polip, SSL – sesilna serirana lezija, MP – mešani polip, TSA – tradicionalni serirani adenom

seže 1:300, zaradi česa je pomembno, da endoskopisti v teh programih uspešno prepoznajo SSP (60–63).

Klub temu, da je večina primerov sporadičnih, ima SSP značilnosti genetsko pogojene bolezni – multiple lezije, nižja starost ob njihovem pojavu in družinska anamneza neoplazij (64, 65). Rex in sodelavci priporočajo, da se pri sorodnikih prvega dednega reda oseb s SSP začne izvajati presejalna kolonoskopija pri 40 letih ali v starosti 10 let manj, kot je bila starost ob diagnozi pri najmlajšem sorodniku s SSP, in ponavlja v 5 letnih intervalih ali pogosteje ob prisotnosti polipov (1).

## Endoskopska resekcija

Prevalenca SL proksimalnega kolona se zelo razlikuje med centri (66) in endoskopisti znotraj posameznega centra (32, 67–68). Kahi opisuje razpon SL od 1 % do 18 % pri raziskavi, v katero je vključil 15 endoskopistov (67–68).

Velik razpon v detekciji SL in povečanje števila hipermetiliranih RDČ med intervalnimi raki predvsem v desnem kolonu nakazuje na možnost spregledanih SL med kolonoskopijo (32, 66–68). V nedavni študiji so ugotovili sledeče dejavnike tveganja za nepopolno resekcijo polipov (velikosti 5–20 mm): endoskopist, večja velikost polipov in serirana histologija lezij. Skupna stopnja nepopolne resekcije SL je bila 32 % v primerjavi s 7 % pri konvencionalnih adenomih. Ravno zaradi nejasnih robov je te lezije težje prepoznati in v celoti odstraniti (50). Najboljši način za odstranitev v zdravo je endoskopska mukozna resekcija s predhodno submukozno infiltracijo s fiziološko raztopino, ki lahko vsebuje tudi kontrastno sredstvo, saj se s tem izboljša vidljivost robov lezije (69). Rex in sodelavci svetujejo uporabo kromendoskopije in poudarjajo pomembnost daljšega časa izvleka endoskopa pri kolonoskopiji (42). S takšnim pristopom se stopnja uspešnosti popolnih endoskopskih resekcij SL približa oz. izenači s stopnjo resekcij pri konvencionalnih adenomih (69).

Endoskopsko se mora odstraniti vse polipe proksimalno od sigmoidnega kolona, vse lezije rektosigmoidnega kolona > 5 mm in konvencionalne adenome v rektosigmi ne glede na velikost (70). V rek-

tosigmoidnem kolonu so SL ≤ 5 mm praviloma HP in ne SSL, saj so SSL z displazijo zelo redki v tem predelu. Zato ostajajo SL ≤ 5 mm v rektosigmoidnem kolonu edina skupina kolorektalnih polipov, ki jih ni potrebno odstranjevat (1, 70).

## Sledenje po resekciji

Ob pomanjkanju študij glede sledenja bolnikov s SL po polipektomiji je vodilo za sledenje priporočilo delovne skupine US Multi-Society Task Force on Colorectal cancer (70). V primeru odstranitve SSL < 10 mm je naslednja endoskopska kontrola čez 5 let; po odstranitvi SSL > 10 mm, ob prisotnosti displazije v SL, po odstranitvi TSA se priporoča endoskopska kontrola po 3 letih. Bolnike s SSP pa je endoskopsko potrebno kontrolirati vsako leto (Tabela 2).

## Intervalni rak DČ

Znano je, da endoskopija ni tako učinkovita v preprečevanju RDČ v desnem hemikolonu kot v levem hemikolonu (71–73). Intervalni RDČ je rak, ki se pojavlja po kolonoskopiji. Za intervalni rak obstajajo 3 glavni razlogi (1):

1. Intervalni RDČ je pogostejši v desnem hemikolonu in kaže visoko stopnjo MSI in CIMP (71, 74). To so ravno značilnosti SL.
2. Številne študije so dokazale, da je detekcija SL v proksimalnem kolonu slabša (32, 75) v primerjavi z detekcijo adenomov (76, 77).
3. Ni zadostnih podatkov o učinkovitosti resekcije SL. Vsekakor pa endoskopski videz SSL - plazeča oblika lezij z nejasnimi robovi - poveča tveganje za nepopolno resekcijo in s tem tveganje za razvoj intervalnega RDČ. Zato je v primeru odstranitve SL po delih potrebna kontrolna kolonoskopija po 3 mesecih.

Arain (74) je v svoji študij ugotavljal vlogo CIMP poti v patogenezi intervalnih in ne intervalnih RDČ. Ugotovil je 2,5-krat večjo prisotnost CIMP+ v intervalnih RDČ kot pri ne-intervalnih ter 2,7-krat večjo pojavnost MSI, kar je dokazal že Sawhney s

Tabela 2:

Najbolj napredovala lezija ob začetni kolonoskopiji	Interval sledenja (leta)
SSL < 10 mm brez displazije	5
SSL ≥ 10 mm	3
ALI	
SSL z displazijo (MP)	
ALI	
TSA	1
Sindrom serirane polipoze	

Legenda: SSL – sesilna serirana lezija, TSA – tradicionalni serirani adenom, MP – mešan polip

sodelavci (78). Dodatno je ugotovil tudi 2-krat večjo pojavnost intervalnih RDČ v proksimalnem hemikolonu.

## ZAKLJUČEK

Serirane lezije (prej imenovani hiperplastični polipi) po WHO klasifikaciji razdelimo na 4 skupine: hiperplastični polipi, sesilne serirane lezije, mešani polipi ali sesilne serirane lezije z displazijo in tradicionalni serirani adenomi. Pri MP in TDA je prisotna displazija, medtem ko SSL v osnovi nima histološko displastičnih sprememb, lahko pa maligno alterira. Ravno SSL so najpomembnejše izmed teh lezij. Zaradi svojega endoskopskega videza (nejasni robovi, težje vidne plazeče lezije) in pogosto nepopolne resekcije lahko namreč vodijo v razvoj raka debelega črevesja v proksimalnem kolonu - t.i. intervalni rak (rak po že opravljeni kolonoskopiji).

## Literatura

- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315–29.
- Lane N . The precursor tissue of ordinary large bowel cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 2669–72 .
- Sumner HW, Wasserman NF, McClain CJ. Giant hyperplastic polyposis of the colon. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 85–9.
- Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum* 197; 22: 152–6 .
- Urbanski SJ, Kossakowska AE, Marcon N, Bruce WR. Mixed hyperplastic adenomatous polyps-an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 551–6 .
- 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 .
- Jass JR. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathology* 1980; 4: 579 .
- Jass JR. Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *Lancet* 1983; 1: 28–30.
- Fenoglio-Preiser CM. Hyperplastic polyps, adenomatous polyps, and mixed hyperplastic adenomatous polyps of the colon: definitions. *Prog Clin Biol Res* 1988: 279: 3–12 .
- Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524–37 .
- Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 748–55 .
- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 65–81 .
- Snover D, Anhen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated (»hyperplastic«) polyposis. In: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2010.
- Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Esteve J, Ewen S, Gibbs NM, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1985; 36: 179–86 .
- Correa P, Strong JP, Reif A, Johnson WD. Epidemiology of colorectal polyps: prevalence in New Orleans and international comparisons . *Cancer* 1977; 39: 2258–64 .
- Eide TJ, Stalsberg H. Polyps of the large intestine in Northern Norway. *Cancer* 1978; 42: 2839–48.

17. Jass JR, Young PJ, Robinson EM. Predictors of presence, multiplicity, size and dysplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand. *Gut* 1992; 33: 1508–14.
18. Johannsen LG, Momsen O, Jacobsen NO. Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark. An autopsy study. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 799–806.
19. Stemmermann GN, Yatani R. Diverticulosis and polyps of the large intestine. A necropsy study of Hawaii Japanese. *Cancer* 1973; 31: 1260–70.
20. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982; 49: 819–25.
21. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23: 835–42.
22. Hassan C, Pickhardt PJ, Marmo R, Choi JR. Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1328–33.
23. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willet WR. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290: 2959–67.
24. Omata F, Brown WR, Tokuda Y, Takahashi O, Fukui T, Ueno F, et al. Modifiable risk factors for colorectal neoplasms and hyperplastic polyps. *Intern Med* 2009; 48: 123–8.
25. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 516–8.
26. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131: 1400–7.
27. Lu F, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 927–34.
28. Pai RK, Hart J, Noffsinger AE. Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients. *Histopathology* 2010; 56: 581–8.
29. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47: 32–40.
30. Gurudu SR, Heigh RI, De Petris G, Heigh EG, Leighton JA, Pasha SF, et al. Sessile serrated adenomas: demographic, endoscopic and pathological characteristics. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3402–5.
31. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010; 63: 681–6.
32. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2656–64.
33. Sanaka M, Gohel T, Podugu A, Kiran PR, Thota PN, Lopez R, et al. Quality indicators to enhance adenoma detection rate: should there be reconsideration of the current standard? *Gastrointest Endosc* 2011; 73: AB138.
34. Chetty R, Hafezi-Bakhtiari S, Serra S, Colling R, Wang LM. Traditional serrated adenomas (TSAs) admixed with other serrated (so-called precursor) polyps and conventional adenomas: a frequent occurrence. *J Clin Pathol* 2015; 68: 270–3.
35. Miwa S, Mitomi H, Igarashi M, Kobayashi K, Kastsumata T, Ihara A, et al. Clinicopathologic differences among subtypes of serrated adenomas of the colorectum. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 437–40.
36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525–32.
37. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 197–220.
38. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.
39. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 837–45.
40. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002; 122: 1376–87.
41. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681–6.
42. East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut* 2015; 64: 991–1000.
43. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, Cummings OW, Snover DC, Rex DK. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 517–24.
44. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143: 599–607.
45. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 380–91.
46. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 21–9.
47. Hazewinkel Y, Lopez-Ceron M, East JE, Rastogi A, Pellise M, Nakajima T, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 916–24.
48. Rex DK, Rahmani EY. New endoscopic finding associated with hyperplastic polyps. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 704–6.

49. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 760–7.
50. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;144:74–80.e1.
51. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. LYON: IARC, 2010, 160–5.
52. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol* 2007; 212: 378–85.
53. Kalady MF, Jarrar A, Leach B, Laguradia L, O'Malley M, Eng C, et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 164–70.
54. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131: 30–9.
55. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, Burt WD. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2012–8.
56. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2101–4.
57. Leggett BA, Devereaux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J, et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 177–84.
58. Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E, Lindblom A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006; 38: 266–70.
59. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010; 59: 1094–100.
60. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut* 2001; 48:A4.
61. Biswas S, Ellis AJ, Guy R, Savage H, Madronal K, East JE. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* 2013; 62: 475.
62. Moreira L, Pellise M, Carballal S, Bessa X, Ocana T, Serradesanferm A, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut* 2013; 62: 476–7.
63. Orłowska J, Kiedrowski M, Kaminski FM, Regula J, Butruk E. Hyperplastic polyposis syndrome in asymptomatic patients: the results from the colorectal-cancer screening program. *Virchows Archiv* 2009; 455: 47–47.
64. English DR, Young JP, Simpson JA, Jenkins MA, Southey MC, Walsh MD, et al. Ethnicity and risk for colorectal cancers showing somatic BRAF V600E mutation or CpG island methylator phenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1774 – 80.
65. Yeoman A, Young J, Arnold J, Jass J, Parry S. Hyperplastic polyposis in the New Zealand population: a condition associated with increased colorectal cancer risk and European ancestry. *N Z Med J* 2007; 120 : U2827.
66. Payne SR, Church TR, Wandell M, Rosch T, Osborn N, Snover D, et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1119–26.
67. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, Rex DK. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 515–20.
68. Tepeš B. Novosti pri sledenju po polipektomiji. Izobraževanje endoskopistov programa SVIT, Ljubljana 10.11.2015.
69. Burgess NG, Nanda KS, Williams SJ, Singh R, Hourigan LF, Zanati SA, et al. 505 comparison of large sessile serrated adenoma characteristics with conventional advanced mucosal neoplasia resected by wide field endoscopic mucosal resection in a multicenter prospective cohort. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 77: AB157.
70. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844–57.
71. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1–8.
72. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095–105.
73. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2664–9.
74. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP status of interval colon cancer: Another piece to the puzzle. *Am J of Gastroenterol* 2010; 105: 1189-95.
75. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 42–6.
76. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795–803.
77. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the Dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 385–91.
78. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, et al. Microsatellite instability in interval colon cancer. *Gastroenterology* 2006; 131: 1700–5.