

# Sågtandande polyper en dold men vanlig orsak till kolorektal cancer

**HENRIK THORLACIUS**, professor, överläkare, kirurgkliniken  
henrik.thorlacius@med.lu.se  
**OTTO LJUNGBERG**, docent, överläkare, klinisk patologisk avdelning

**ERVIN TOTH**, med dr, överläkare, gastrosektionen; samtliga Skånes universitetssjukhus, Malmö

Kolorektal cancer drabbar nästan 6 000 personer varje år i Sverige och är den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad mortalitet i Sverige. Fram till nyligen ansågs adenomatösa polyper, så kallade konventionella adenom, vara förstadium till all sporadisk kolorektal cancer genom en serie av olika väldefinierade genetiska förändringar längs den så kallade kromosominstabilitetsvägen [1]. Tidigare ansågs alla hyperplastiska polyper vara ofarliga och sakna malignitetspotential. Nyare forskning har visat att dessa hyperplastiska förändringar utgör en heterogen grupp vilka nu klassificeras som sågtandade polyper på grund av sitt sågtandade kryptmönster, vilket orsakas av en abnorm ackumulering av körtelceller. Den här gruppen delas in i premaligna lesioner; bredbasigt sågtandat adenom/polyp och traditionellt sågtandat adenom samt de mer ofarliga hyperplastiska polyperna [2]. Av dessa har framför allt bredbasigt sågtandat adenom/polyp identifierats som en prekursorlesion till kolorektal cancer [2, 3].

Totalt sett orsakar sågtandade polyper 20–30 procent av all sporadisk kolorektal cancer, vilket gör dessa förändringar till ett stort hälsoproblem [4, 5]. Bredbasiga sågtandade adenom/polyp är framför allt lokaliserade i proximala kolon [6, 7] och är dessutom ofta både svåra att identifiera och att ta bort endoskopiskt. Det här kan förklara varför koloskopi skyddar mindre effektivt mot högersidig koloncancer jämfört med vänstersidig koloncancer [8] och varför intervallcancer, det vill säga sådan cancer som uppstår trots tidigare koloskopi, oftast påträffas i proximala kolon [9].

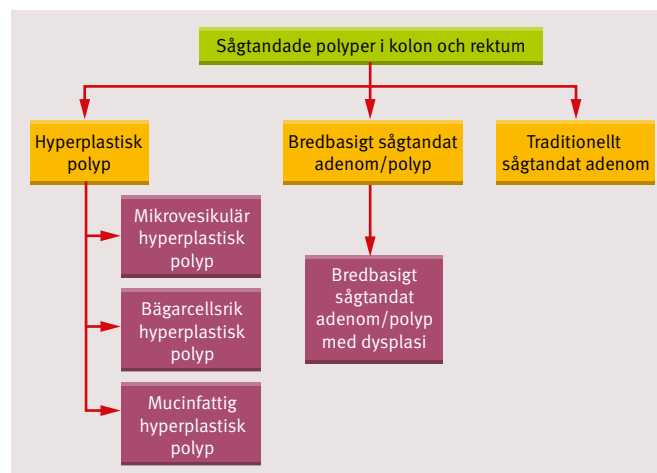
Mot bakgrund av deras stora betydelse för folkhälsan är syftet med den här artikeln att sprida kunskap om typerna, patofysiologin, diagnostiken, behandlingen och uppföljningen av sågtandade polyper.

## Olika kategorier

Kunskaperna om sågtandade polyper har utvecklats långsamt under de senaste decennierna. Inte förrän 1996 beskrevs för första gången en sågtandad lesion som var stor och lokaliserad i proximala kolon med avvikande proliferationsmönster, vilket anses vara den första beskrivningen av bredbasigt sågtandat adenom/polyp [10]. I dag definierar världshälsoorganisationen WHO tre olika kategorier av sågtandade polyper: bredbasigt sågtandat adenom/polyp, traditionellt sågtandat adenom och hyperplastisk polyp med några undergrupper, se Figur 1.

Prevalensen är lite osäker, men studier har visat att 20–40 procent av den vuxna befolkningen har någon typ av sågtan-

»Prevalensen är lite osäker, men studier har visat att 20–40 procent av den vuxna befolkningen har någon typ av sågtandad polyp ...«



Figur 1. Indelning av sågtandade polyper enligt WHO.

dad polyp, inkluderande hyperplastisk polyp [11, 12]. Ofta förekommer multipla förändringar; till exempel finns hos 44 procent av patienterna med sågtandad polyp fler än en förändring, och hos 8 procent av patienterna förekommer fler än fem stycken sågtandade polyper [13]. Det är intressant att förekomst av sågtandade polyper i sig är associerad med ökad risk för synkron avancerad neoplas, vilket kan indikera att hela slemhinnan i kolon och rektum är vulnerabel för neoplastiska förändringar hos de här patienterna.

**Bredbasigt sågtandat adenom/polyp.** På grund av sin premaligna potential och relativt vanliga förekomst (>20 procent av alla sågtandade polyper) utgör bredbasigt sågtandat adenom/polyp den kliniskt viktigaste typen av de sågtandade polyperna. Rökning verkar vara en riskfaktor för uppkomst av bredbasigt sågtandat adenom/polyp [14]. De är oftast mindre än 1 cm, men 31–48 procent är större än 1 cm och 21 procent är större än 15 mm [15]. Fler än 75 procent är lokaliserade i höger kolon [6, 7]. Majoriteten är flacka och en del är bredbasiga. Typiskt ses endoskopiskt ett täckande lager av brunfärgat mukos orsakat av hög mucinproduktion, vilket försvårar detektion (Figur 2A). Om det brunfärgade lagret inte finns eller spolas bort ser man att polypen har ett blekt utseende som liknar omkringliggande normala mukosa och att dess kanter är otydliga (>70 procent), vilket också gör dem svåra att detektera (Figur 2B). Deras kryptmönster är av typ II (icke-neoplastiskt) enligt Kudo-klassifikationen (Figur 2C). Bredbasigt sågtandat adenom/polyp karaktäriseras av störda och dilate-

## SAMMANFATTAT

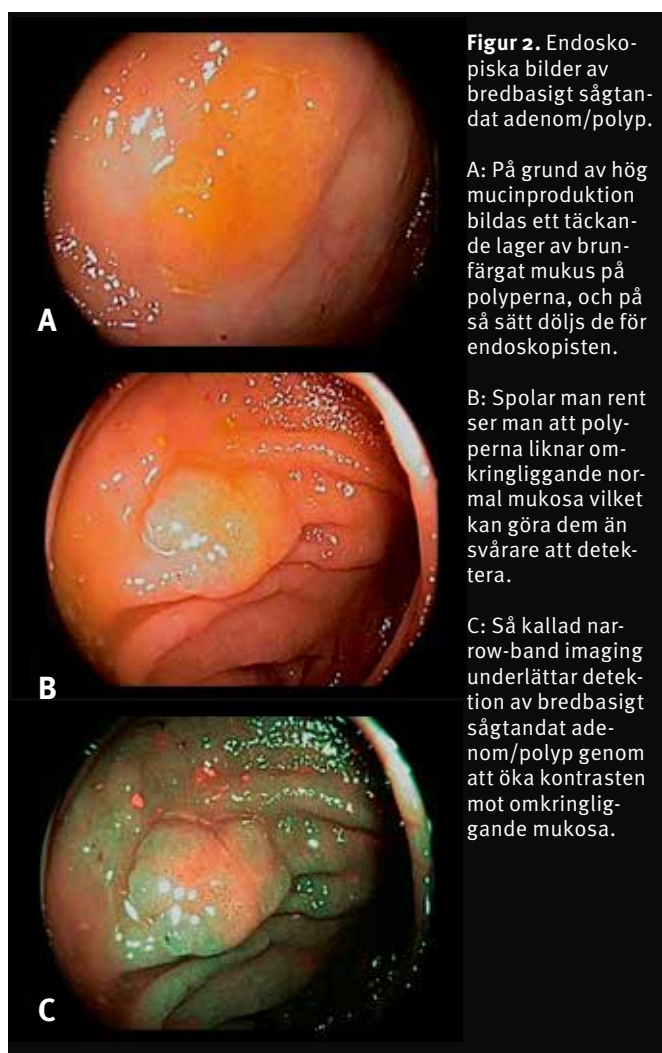
**Konceptet att sågtandade polyper kan leda till kolorektal cancer är relativt nytt.**

**Sågtandade polyper orsakar upp till en tredjedel av all sporadisk kolorektal cancer.**

**Trots detta är kunskaperna om sågtandade polyper etiologi, incidens, prevalens och naturlöpplopp ofullständiga.**

**Sågtandade polyper är svåra att identifiera och ta bort endoskopiskt.**

**Endoskopister och patologer måste ha kunskaper om sågtandade adenom för att effektivt kunna detektera, diagnostisera och ta bort dem som led i att minska antalet personer som drabbas av kolorektal cancer.**

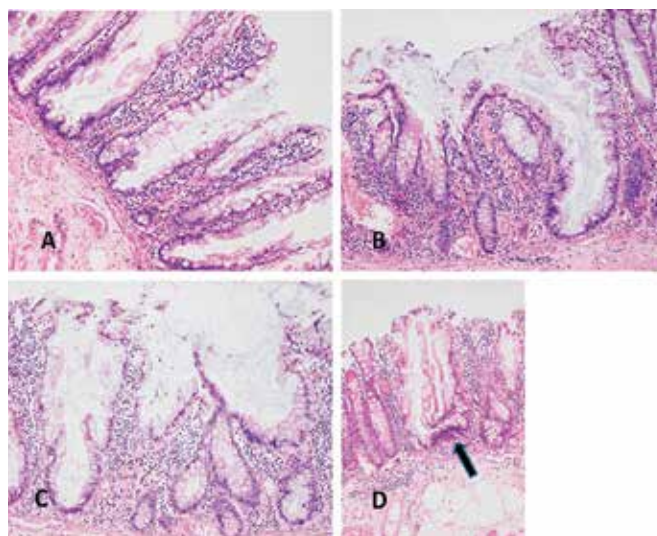


**Figur 2.** Endoskopiska bilder av bredbasigt sågtandat adenom/polyp.

A: På grund av hög mucinproduktion bildas ett täckande lager av brunfärgat mucus på polyperna, och på så sätt döljs de för endoskopisten.

B: Spolar man rent ser man att polyperna liknar omkringliggande normal mukosa vilket kan göra dem än svårare att detektera.

C: Så kallad narrow-band imaging underlättar detektion av bredbasigt sågtandat adenom/polyp genom att öka kontrasten mot omkringliggande mukosa.



**Figur 3.** Mikroskopisk bild av bredbasigt sågtandat adenom/polyp. Arkitektonisk distorsion av mukosan. Abnorm sågtandad kryptproliferation med basalt vidgade, oregelbundet förgrenade kryptor (A–C) samt horisontella förgreningar (D, pil).

rade kryptbaser på grund av att proliferationszonen migrerar åt sidorna, vilket kan ge kryptorna en form av ett L eller upp- och nedvänt T (Figur 3).

Även om namnet innehåller ordet adenom och de besitter hög malignitetspotential skiljer sig bredbasigt sågtandat adenom/polyp från konventionella adenom genom att de oftast är icke-dysplastiska (85 procent) medan konventionella adenom per definition är dysplastiska [16]. Ungefär 14 procent innehåller låg- eller höggradig dysplasi och 1 procent är adenokarcinom [16]. Studier har visat att knappt 20 procent av alla sågtandade polyper utgörs av den här typen [14, 15]. I större patologimaterial rapporteras det att 1–9 procent av alla borttagna polyper i kolon och rektum utgörs av bredbasigt sågtandat adenom/polyp [15, 16].

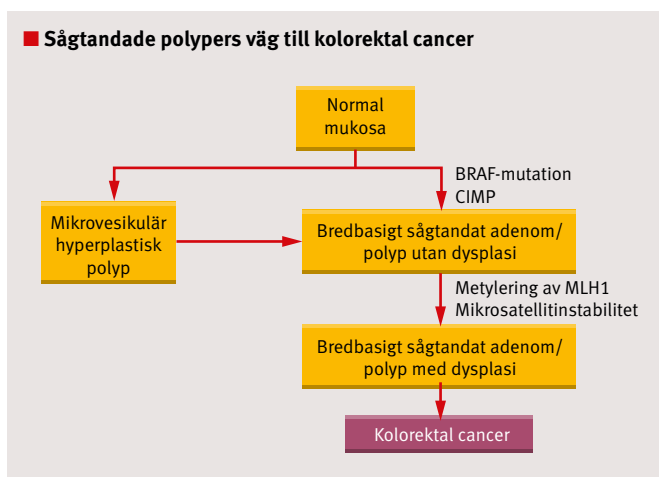
Som nämnts ovan har bredbasigt sågtandat adenom/polyp identifierats som en viktig prekursorlesion som via den så kallade sågtandsvägen leder till kolorektal cancer genom en hypermetylering av specifika regioner av promotorområden (cytosin- och guaninnukleotider, sk CpG-öar) i tumörsuppressorgener, framför allt mismatch-reparationsgenen MLH1, vilket leder till mikrosatellitinstabilitet och ökad risk för cancer (Figur 3). Detta kallas CIMP (CpG island metylator phenotype), vilken inte leder till några förändringar av DNA och är en typ av epigenetisk reglering av genuttrycket. Därtill har det visat sig att 80 procent av dessa sågtandade polyper har en mutation i BRAF-genen. Dessutom är sannolikt bredbasigt sågtandat adenom/polyp också prekursor till en typ av mikrosatellitstabil cancer via metylering av CpG-öar

och inaktivering av tumörsuppressorgener [17]. Naturalförloppet är dåligt studerat men det finns enstaka rapporter som beskriver snabb progression (inom ett år) till cancer [18].

**Traditionellt sågtandat adenom.** Den här typen är sällsynt och utgör endast cirka 0,6–2,3 procent av alla sågtandade polyper, vilket har gjort att kunskaperna om dessa är mindre omfattande än om bredbasigt sågtandat adenom/polyp och hyperplastisk polyp [19]. Data indikerar att traditionellt sågtandat adenom ofta innehåller dysplasi och tenderar att vara lokaliserade i vänsterkolon [20]. Till skillnad från bredbasigt sågtandat adenom/polyp har traditionellt sågtandat adenom ofta KRAS-mutationer, uppvisar epigenetisk inaktivering (hypermetylering) av metylguanin-DNA-metyltransferas och ger upphov till mikrosatellitstabil cancer [3]. Traditionellt sågtandade adenom är oftast exofytiska/stjälkade och påminner ofta om konventionella adenom, vilket gör att de är lätta att detektera och okomplicerade att ta bort. Det här tillsammans med det faktum att de är ovanliga gör att de inte utgör samma utmaning för endoskopisten som bredbasigt sågtandat adenom/polyp.

**Hyperplastisk polyp.** Dessa är typiskt mindre än 5 mm och majoriteten (70 procent) är lokaliserade till distala kolon och rektum [21]. De är bredbasiga eller flacka och uppvisar typ II-mönster (icke-neoplastiskt) kryptmönster enligt Kudo-klassifikationen. Hyperplastiska polyper har ett rakt sågtandat kryptmönster i övre delarna av kryptorna med normal proliferation och saknar atypier. De är vanliga och utgör 30–40 procent av alla kolorektala polyper samt drygt 80 procent av alla sågtandade polyper [7, 15]. Det finns tre stycken undergrupper: mikrovessikulär hyperplastisk polyp, bägarcellrik hyperplastisk polyp och mucinfattig hyperplastisk polyp (Figur 1). Som grupp anses inte hyperplastiska polyper utgöra risk för utveckling av kolorektal cancer, men det bör påpekas att vissa mikrovessikulära typer har BRAF-mutation och förhöjd förekomst av CIMP, vilket är grunden till att man inte kan utesluta att denna undergrupp skulle kunna vara en prekursor till bredbasigt sågtandat adenom/polyp (Figur 4) [22].

**Sågtandat polyposyndrom.** Fall av multipla sågtandade



**Figur 4.** Sågtandade polyppers väg från normal mukosa till kolorektal cancer. Bredbasigt sågtandat adenom/polyp uppstår antingen de novo eller via mikrovesikulär hyperplastisk polyp som förstadium. Tidigt uppstår metylering av CpG-öar, vilket ger upphov till en fenotyp som kallas CIMP. Majoriteten av de bredbasiga sågtandade adenomen/polyperna uppvisar också tidigt mutation i BRAF-genen. Metyleringen kan inaktivera mismatch-reparationsgenen MLH1 som leder till mikrosatellitinstabilitet och är associerat med dysplastisk omvandling av bredbasigt sågtandat adenom/polyp.

polyper kan enligt av WHO definierade kriterier (Fakta 1) klassificeras som sågtandat polyposyndrom (tidigare benämnt hyperplastisk polypos). Bredbasigt sågtandat adenom/polyp dominerar detta syndrom. Hyperplastisk polyp förekommer också ofta medan traditionellt sågtandat adenom bara ses undantagsvis [23]. Ungefär 0,5 procent av patienter som genomgår koloskopiscreening har sågtandat polyposyndrom [24]. Syndromet debuterar vanligen i övre 50-årsåldern och drabbar båda könen i lika omfattning [25]. Patienter med sågtandat polyposyndrom har en klart ökad risk för kolorektal cancer, och patientserier har visat att cancerförekomsten hos dessa patienter varierar mellan 25–70 procent vid diagnostillfället eller vid uppföljningen [23, 26].

### Diagnostik

Koloskopi är huvudmetod för att detektera sågtandade polyper. Även om specifika studier saknas med avseende på datortomografi av kolon, DT-kolografi, och detektion av sågtandade polyper vet man från studier på konventionella adenom att DT-kolografi inte är tillräckligt sensitiv för att identifiera bredbasiga och flacka polyper i kolon och rektum [27, 28]. Undersökning av blod i feces är sannolikt inte effektivt för att detektera sågtandade polyper eftersom de mer sällan blöder jämfört med konventionella adenom [29]. Vissa data indikerar att kvantifiering av DNA i avföringen skulle kunna bidra till att identifiera patienter med sågtandade polyper om man inkluderar metylerade eller andra markörer från den sågtandade vägen till cancer [30, 31].

Som nämnts ovan är koloskopi sannolikt den bästa metoden att detektera sågtandade polyper, även om den inte är perfekt eftersom de här lesionerna är svårare att endoskopiskt identifiera än konventionella adenom. Data från olika en-

### ■ FAKTA 1. WHO-kriterier för sågtandat polyposyndrom

- Mer än 5 stycken sågtandade polyper proximalt om sigmoideum.
- Minst en sågtandad polyp proximalt om sigmoideum hos någon med en förstegradssläkting som har sågtandat polyposyndrom.
- Fler än 20 sågtandade polyper i kolon.

doskopicentra visar hög variation pendlande mellan 0–18 procent i frekvens detekterade sågtandade polyper i högerkolon på patienter som genomgår koloskopi i screeningprogram [32]. Flera studier har visat att delad laxering (dvs ena hälften av laxeringsmedlet intas dagen före och andra hälften intas på undersökningsdagen) förbättrar detektionen av flacka polyper, vilket styrker rekommendationen att använda delad laxering med syfte att optimera diagnostiken även av sågtandade kolorektala polyper [33]. En intressant studie rapporterade en förekomst av 23 procent proximala sågtandade polyper vid screeningkoloskopi om man optimerade förberedelserna med delad laxering, användande av plasthuvor på koloskopet och rigorös inspektion av slemhinnan [34]. Japanska studier har visat att användning av traditionell och digital kromoendoskopi såsom kromoendoskopi med indigokarmin och så kallad narrow-band imaging för att bedöma kryptmönstret är förknippat med en hög sensitivitet (84–97 procent) och hög specificitet (66–86 procent) för identifiering av bredbasigt sågtandat adenom/polyp [35–37].

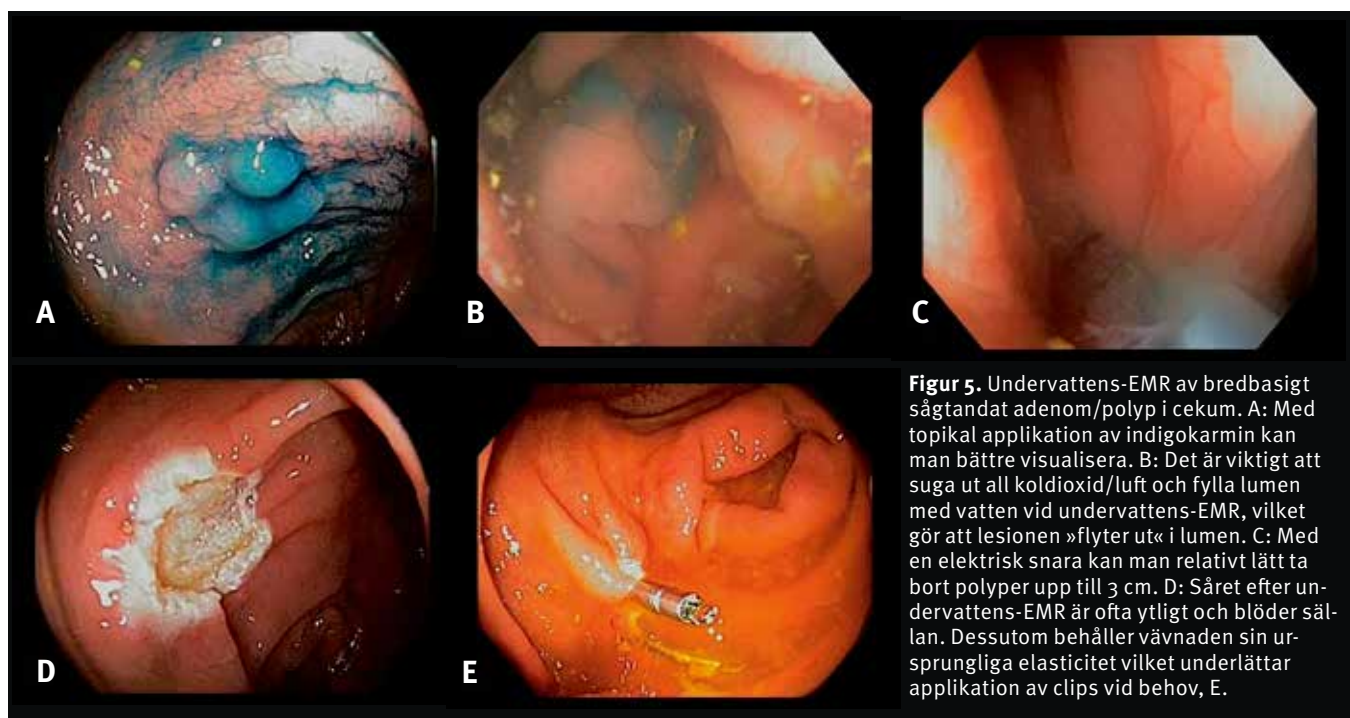
NICE (NBI International Colorectal Endoscopic)-klassifikationen utvecklades för att differentiera hyperplastiska och adenomatösa polyper med målet att kunna avstå från att skicka små hyperplastiska polyper till patologisk bedömning [38]. Pågående forskning försöker adaptera NICE för att kunna identifiera bredbasigt sågtandat adenom/polyp mer effektivt [39], men mer data behövs innan man kan använda NICE-klassifikationen för att identifiera denna typ i klinisk praxis. Alla dessa data indikerar att man effektivt kan diagnostisera sågtandade polyper om man använder optimal förberedelse och teknik, men samtidigt visar resultaten att det i dag bland många endoskopister finns stora brister vad gäller att korrekt identifiera de här viktiga lesionerna i kolon.

Ett annat viktigt problem för diagnostiken av sågtandade polyper är bristen på standardiserade patologibedömningar. En aktuell studie rapporterade att diagnostiken av bredbasigt sågtandat adenom/polyp på samma material bland 12 olika patologer varierade mellan 0 och 4 procent [32]. En annan ny studie där lesioner tidigare bedömda som hyperplastisk polyp blev omvärderade av två erfarna patologer visade att 17 procent av proximala hyperplastiska polyper och 20 procent av hyperplastiska polyper större än 5 mm blev reklassificerade som bredbasigt sågtandat adenom [40]. Det här problemet har gjort att vissa rekommenderar att proximala och större (>1 cm) sågtandade polyper bör hanteras som bredbasigt sågtandat adenom/polyp och behandlas och följas upp som premaligna lesioner [41]. I takt med mer standardiserade protokoll och ökad medvetenhet om sågtandade polyper kommer sannolikt den patologiska bedömningen att förbättras.

### Behandling

Syftet med behandlingen av sågtandade polyper är att förhindra uppkomst av kolorektal cancer. Målsättningen är att alla sågtandade polyper proximalt om sigmoideum och alla större än 5 mm i rektosigmoideum ska tas bort helt och hållet. Sågtandade polyper är svårare att resekeras endoskopiskt än konventionella polyper. En studie visade att 31 procent av bredbasiga sågtandade adenom/polyper resekerades ofullständigt medan motsvarande siffra för konventionella ade-

»I takt med mer standardiserade protokoll och ökad medvetenhet om sågtandade polyper kommer sannolikt den patologiska bedömningen att förbättras.«



**Figur 5.** Undervattens-EMR av bredbasigt sågtandat adenom/polyp i cecum. A: Med topikal applikation av indigokarmin kan man bättre visualisera. B: Det är viktigt att suga ut all koldioxid/luft och fylla lumen med vatten vid undervattens-EMR, vilket gör att lesionen »flyter ut« i lumen. C: Med en elektrisk snara kan man relativt lätt ta bort polyper upp till 3 cm. D: Såret efter undervattens-EMR är ofta ytligt och blöder sällan. Dessutom behåller vävnaden sin ursprungliga elasticitet vilket underlättar applikation av clips vid behov, E.

nom bara var 7 procent [42]. Ännu mer alarmerande är en studie som rapporterade att nästan hälften av alla bredbasiga sågtandade adenom/polyper större än 1 cm resekerades ofullständigt [42]. Detta problem kan vara en förklaring till det faktum att koloskopi skyddar mindre effektivt mot högersidig koloncancer och att intervallcancer är vanligast i proximala kolon [8, 9].

Mot bakgrund av detta måste hög kvalitet säkras vid resektion av sågtandade polyper. Eftersom bredbasigt sågtandat adenom/polyp har en medelstorlek på 5–7 mm kan de här lesionerna relativt lätt tas bort med en kall snara med eller utan lyftning med submukosa-injektion [43, 44]. Är man osäker på utbredningen av polypen kan man topikalt applicera indigokarmin som ger bra kontrastförstärkning mellan polypen och normal mukosa (Figur 5A). Eftersom data talar för att frekvensen komplett resektion av 1 cm stora bredbasiga sågtandade adenom/polyper är mindre än 50 procent [42] bör man ha stor erfarenhet av endoskopisk mukosaresektion (EMR) för borttagning av dessa lesioner, annars bör man remittera dessa patienter till centra med stor vana att hantera komplexa polypresektioner. Bredbasiga sågtandade adenom/polyper lokaliserade i höger kolon är generellt större än de i distala kolon och rektum. I höger kolon har man observerat att ungefär 15 procent av bredbasiga sågtandade adenom/polyper är större än 2 cm [45], och vid de här förändringarna bör man undvika att använda konventionell EMR för borttagning [46, 47].

#### ■ FAKTA 2. Endoskopisk uppföljning av sågtandade polyper.

• Hyperplastisk polyp <5 mm	10 år
• <3 stycken bredbasiga sågtandade adenom/polyper	10 år
• Bredbasigt sågtandat adenom/polyp <10 mm	10 år
• ≥3 stycken bredbasiga sågtandade adenom/polyper	3 år
• Bredbasigt sågtandat adenom/polyp ≥10 mm	3 år
• Bredbasigt sågtandat adenom/polyp med dysplasi	3 år
• Traditionellt sågtandat adenom	3 år
• ≥2 stycken bredbasiga sågtandade adenom/polyper >10 mm	1 år

Frekvensen av en bloc och radikal resektion av polyper större än 2 cm ökar signifikant om man kan utföra endoskopisk submukosadisektion (ESD) i stället för EMR. ESD är tyvärr en mycket mer komplicerad procedur och utförs endast på enstaka högspecialiserade centra i Europa och Sverige. ESD har tidigare beskrivits i detalj i Läkartidningen [48].

Vi har nyligen publicerat en ny metod att reseker mellanstora (1,5–3 cm) kolorektala polyper som kallas undervattens-EMR, vid vilken man undviker svårigheterna som är förknippade med ESD [49]. Grunden för undervattens-EMR är att man undviker submukosal injektion och samtidigt suger ut all luft/koldioxid och fyller tarmlumen med vatten (Figur 5B) innan man tar bort förändringen med elektrisk snara (Figur 5C). Ultraljudsundersökningar visar då att muscularis propria är cirkulär samtidigt som mukosan »flyter ut« i tarmlumen vilket gör resektionen säker [50]. En annan fördel är att man undviker den expansion av polypen som injektionen i submukosan orsakar. Dessutom har vi observerat att mukosan utan submukosal injektion behåller sin normala elasticitet efter resektionen (Figur 5D), vilket underlättar behandling med clips vid eventuell blödning eller perforation. Undervattens-EMR har stor potential att underlätta behandling av mellanstora (1,5–3 cm) polyper, men bör införas på ett ordnat och säkert sett. Oavsett metod bör man överväga att stänga såret med ett hemoclips efter resektion av polyper större än 1 cm i höger kolon för att minska risken för sen blödning (Figur 5E).

Det behövs mer forskning på det här området för att fastställa optimal behandling av avancerade sågtandade polyper i kolon och rektum. Kirurgi behövs sällan för att hantera patienter med sågtandade polyper. Undantag är om polypen inte går att ta bort endoskopiskt eller om många utspridda polyper gör endoskopisk behandling opraktisk, såsom vid sågtandat polyposyndrom.

#### Uppföljning

En nyckelfråga är hur patienter med sågtandade polyper ska följas upp. Relativt nya europeiska och amerikanska rekommendationer förespråkar förnyad koloskopi 1–5 år efter komplett resektion beroende på antal, storlek och förekomst av

## KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

dysplasi, Fakta 2 [51, 52]. En del förespråkar att uppföljning av dessa lesioner ska göras med narrow-band imaging och/eller traditionell kromoendoskopi för att öka precisionen. Vid inkomplett resektion (endoskopiskt eller patologiskt) eller så kallad piecemeal-resektion av större bredbasigt sågtandat adenom/polyp eller bredbasigt sågtandat adenom/polyp med dysplasi bör koloskopi göras om inom 3–6 månader. För patienter med sågtandat polyposyndrom rekommenderas tätare kontroller med ett intervall på 1 år. Förstegradssläkningar till personer med sågtandat polyposyndrom rekommenderas koloskopiscreening från 40 års ålder. Det finns också en diskussion om att förlänga uppföljningen bortom 75 års ålder med tanke på att bredbasigt sågtandat adenom/polyp kan progrediera snabbt till cancer.

Riktlinjerna för uppföljningen av patienter med sågtandade polyper kommer säkerligen att ändras i takt med att vi lär oss mer om de här lesionernas biologi och naturalförlopp.

### Konklusioner

Sågtandade polyper och framförallt bredbasigt sågtandat adenom/polyp utgör en stor utmaning i kampen för att reducera incidensen av kolorektal cancer. Ökad medvetenhet och kunskap om sågtandade polyper bland endoskopister och patologer är nödvändiga för att förbättra diagnostiken, behandlingen och uppföljningen av de här tumörerna. Mer forskning behövs för att öka förståelsen av sågtandade polyppers patofysiologi, epidemiologi, naturalförlopp, diagnostik, behandling och uppföljning som led i att reducera antalet personer som drabbas av kolorektal cancer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### SUMMARY

The concept that serrated polyps can cause colorectal cancer is relatively new and not very well-known. Serrated polyps are difficult to identify and treat endoscopically. This together with the fact that premalignant serrated polyps are mainly located in the proximal colon might help explain why colonoscopy is less effective against right-sided compared to left-sided colorectal cancers and why interval cancers usually appear in the proximal colon. In fact, serrated polyps may cause up to one third of all sporadic colorectal cancers. In spite of this, the aetiology, incidence, prevalence and natural history of serrated polyps remains elusive. Endoscopists and pathologists must have a good understanding of serrated polyps in order to effectively diagnose, treat and follow up these lesions. This review focuses on the pathophysiology, types, work-up, treatment and follow-up of serrated polyps in the colon and rectum.

### REFERENSER

- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319:525-32.
- Huang CS, Farraye FA, Yang S, et al. The clinical significance of serrated polyps. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:229-40.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;138:2088-100.
- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50:113-30.
- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42:1-10.
- Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology.* 2006;131:1400-7.
- Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, et al. 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.
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:89-95.
- Samadder NJ, Curtin K, Tuohy T, et al. Prevalence and predictors of missed or interval colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Gastroenterology.* 2013;144:S1-2.
- Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology.* 1996;110:748-55.
- Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer.* 1982;49:819-25.
- Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut.* 1982;23:835-42.
- Álvarez C, Andreu M, Castells A, et al. ColonPrev study investigators. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:333-41.
- Anderson JC, Rangasamy P, Rustomi T, et al. Risk factors for sessile serrated adenomas. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:694-9.
- Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1360-8.
- Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol.* 2010;63:681-6.
- Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNA-methylation phenotype. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:398-405.
- Oono Y, Fu K, Nakamura H, et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci.* 2009;54:906-9.
- Buda A, De Bona M, Dotti I, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3:e6.
- 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.
- Johannsen LG, Mømsen O, Jacobsen NO. Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark. An autopsy study. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:799-806.
- Yang S, Farraye FA, Mack C, et al. BRAF and KRAS mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1452-9.
- Rosty C, Buchanan DD, Walsh MD, et al. Phenotype and polyp landscape in serrated polyposis syndrome: a series of 100 patients from genetics clinics. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:876-82.
- Moreira L, Pellisé M, Carballal S, et al. PROCOLON research group. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut.* 2013;62:476-7.
- Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, et al. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2452-61.
- Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59:1094-100.
- Pickhardt PJ. Missed lesions at CT colonography: lessons learned. *Abdom Imaging.* 2013;38:82-97.
- Park SH, Ha HK, Kim MJ, et al. False-negative results at multidetector row CT colonography: multivariate analysis of causes for missed lesions. *Radiology.* 2005;235:495-502.
- Waldock A, Ellis IO, Armitage NC, et al. Histopathological assessment of bleeding from polyps of the colon and rectum. *J Clin Pathol.* 1989;42:378-82.
- East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:25-46.
- Jin YM, Li BJ, Qu B, et al. BRAF, K-ras and BAT26 mutations in colorectal polyps and stool. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5148-52.
- Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:42-46.

## KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

33. Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, Gimeno-Garcia A, et al. The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6161-6.
34. Raju GS, Vadyala V, Slack R, et al. Adenoma detection in patients undergoing a comprehensive colonoscopy screening. *Cancer Med.* 2013;2:391-402.
35. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, 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.
36. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO, et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:460-9.
37. Ishigooka S, Nomoto M, Obinata N, et al. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4308-16.
38. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology.* 2012;143:599-607.
39. Kumar S, Fioritto A, Mitani A, et al. Optical biopsy of sessile serrated adenomas: do these lesions resemble hyperplastic polyps under narrow-band imaging? *Gastrointest Endosc.* 2013;78:902-9.
40. Singh H, Bay D, Ip S, et al. Pathological reassessment of hyperplastic colon polyps in a city-wide pathology practice: implications for polyp surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:1003-8.
41. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colon: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1315-29.
42. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology.* 2013;144:74-80.
43. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:65-81.
44. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology.* 2005;47:32-40.
45. Messick CA, Church J, Bennett A, et al. Serrated polyps: new classifications highlight clinical importance. *Colorectal Dis.* 2012;14:1328-37.
46. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc.* 2010;24:343-52.
47. Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, et al. Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy.* 2009;41:679-83.
48. Thorlacius H, Uedo N, Toth E. Endoskopisk dissektion av submukosa vid kolorektala polyper. Lovande minimalinvasiv teknik som medger större resektioner. *Läkartidningen.* 2012;109:2019-23.
49. Uedo N, Nemeth A, Wurm Johansson G, et al. Underwater endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions. *Endoscopy.* 2015;47:172-4.
50. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, et al. »Underwater« EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1086-91.
51. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143:844-57.
52. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013;45:842-51.