

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ταξινόμηση, μορφολογικά χαρακτηριστικά και φυσική ιστορία των οδοντωτών πολυπόδων του παχέος εντέρου

Οι οδοντωτοί πολύποδες του παχέος εντέρου διακρίνονται στους υπερπλαστικούς πολύποδες, στα επίπεδα και στα παραδοσιακά οδοντωτά αδενώματα και στους μικτούς πολύποδες, με συχνότητες 30%, 3,9%, 0,7% και 0,7%, αντίστοιχα επί του συνόλου των πολυπόδων. Για την ονοματολογία, την ταξινόμηση και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των οδοντωτών πολυπόδων υπάρχει αρκετή διχογνωμία μεταξύ των παθολογοανατόμων. Οι υπερπλαστικοί πολύποδες διακρίνονται ιστολογικά στους υποτύπους μικροφυσαλιδώδη, περίσσειας καλυκοειδών κύτταρων και βλεννοπενικό, ενώ χαρακτηρίζονται από την παρουσία καλυκοειδών κυττάρων και διεύρυνση της αναγεννητικής ζώνης στο ανώτερο 1/3 της εντερικής κρύπτης. Τα επίπεδα οδοντωτά αδενώματα χαρακτηρίζονται από κυτταρική δυσπλασία, εκτροπή διαμερισματοποίησης των εντερικών κρυπών και ανομοιογενή κατανομή των δεικτών επιθηλιακής διαφοροποίησης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ενώ τα παραδοσιακά αδενώματα από δυσπλασία και έκτοπες εντερικές κρύπτες. Η διάγνωση των οδοντωτών πολυπόδων προϋποθέτει λεπτομερή εξέταση των δειγμάτων και καλή κλινική πληροφόρηση, ενώ είναι πολύ σημαντική λόγω του κινδύνου εξαλλαγής σε οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα. Θεωρείται ότι η εμφάνιση ορθοκολικού καρκινώματος στο μεσοδιάστημα μεταξύ δύο κολοσκοπήσεων («ενδιάμεσο καρκίνωμα») οφείλεται κυρίως σε οδοντωτούς πολύποδες, οι οποίοι είτε είχαν αυξημένο ρυθμό εξέλιξης συγκριτικά με τα συμβατικά αδενώματα, είτε διέφυγαν της διάγνωσης. Ο χαμηλός ρυθμός ανίχνευσης των οδοντωτών πολυπόδων οφείλεται στο μικρό μέγεθος, τη συχνά επίπεδη μορφολογία και την αδυναμία διενέργειας ολικής κολοσκόπησης σε συνδυασμό με αλλοιώσεις δεξιάς εντόπισης. Επίσης, σημαντικές για το χαμηλό ρυθμό ανίχνευσης είναι η έλλειψη σύγχρονων ενδοσκοπικών εφαρμογών όπως η απεικόνιση περιορισμένης ζώνης και η χρωμοενδοσκόπηση, καθώς και η ανεπαρκής τεχνική και η θεωρητική κατάρτιση του ενδοσκόπου. Απαιτείται ενδοσκοπική αφαίρεση και παρακολούθηση των οδοντωτών πολυπόδων, η οποία πρέπει να είναι τουλάχιστον ανάλογη ή και αυστηρότερη συγκριτικά με τα συμβατικά αδενώματα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως οδοντωτός πολύποδας (*serrated polyp, SP*) ορίστηκε το 1990 ο πολύποδας με «οδοντωτή» αρχιτεκτονική σε συνδυασμό με δυσπλασία ανάλογη των συμβατικών αδενωμάτων, ενώ το 1996 ο όρος «επίπεδο οδοντωτό αδένωμα» (*sessile serrated adenoma, SSA*) επινοήθηκε για SP διαφορετικούς από το παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα (*traditional serrated adenoma, TSA*) και από τον κλασικό υπερπλαστικό πολύποδα (*hyperplastic polyp, HP*)¹ (πίν. 1). Η έλλειψη συμφωνίας στην ταξινόμηση των οδοντωτών αλλοιώσεων^{2,3} επέφερε διχογνωμίες τόσο για τα μορφο-

λογικά όσο και για τα μοριακά χαρακτηριστικά,⁴⁻⁸ ενώ η ελλιπής αναπαραγωγιμότητα των ιστολογικών διαγνώσεων προκαλεί διαφορές τόσο στα ιστολογικά κριτήρια όσο και στην ονοματολογία⁹ (πίν. 2).

Πρόβλημα για τα SSA αποτελεί η τάση να χαρακτηρίζονται υπό το γενικό όρο «οδοντωτό αδένωμα»¹⁰ και η διάγνωση τους συχνά απαιτεί λεπτομερή κλινική πληροφόρηση.¹¹ Σημαντικά είναι τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά για το διαχωρισμό από τους HP,¹² ενώ τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά συνδράμουν στη διάγνωση των TSA. Αναφορικά με τη δυσπλασία, η οποία στους SP θεωρείται πολύ σπα-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(4):391-402
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(4):391-402

Ν. Σφουγκατάκης,¹
Α.Χ. Λάζαρης,²
Ι. Δελλαδέτσιμα²

¹Γαστρεντερολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Αθήνα

²Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The classification, morphology and natural history of serrated polyps of the colon

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διάγνωση
Δυσπλασία
Οδοντωτός πολύποδας
Παρακολούθηση

Υποβλήθηκε 5.10.2013
Εγκρίθηκε 1.11.2013

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των οδοντωτών πολυπόδων (*serrated polyp, SP*) του παχέος εντέρου.²¹

1. Υπερπλαστικός πολύποδας
 - α. Με περίσσεια καλυκοειδών κυττάρων
 - β. Μικροφουσαλιδώδης
 - γ. Βλεννοπενικός
2. Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα
3. Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα
4. Νηματοειδές (filiform) οδοντωτό αδένωμα
5. Μικτοί πολύποδες
 - α. Υπερπλαστικός πολύποδας με συμβατικό αδένωμα
 - β. Υπερπλαστικός πολύποδας με οδοντωτό αδένωμα
6. Υπερπλαστική πολυποδίαση

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια των οδοντωτών πολυπόδων (*serrated polyp, SP*) κατά σειρά βαθμού συμφωνίας των παθολογοανατόμων.¹⁷

Επιθηλιακή οδόντωση στις ανώτερες κρύπτες και στο επιφανειακό επιθήλιο
Μιτώσεις στις κατώτερες κρύπτες
Καλυκοειδή κύτταρα στις ανώτερες κρύπτες (χαρακτηριστικό των HP)
Διάταση ανώτερων και κατώτερων κρυπτών (χαρακτηριστικό των SSA)
Καλυκοειδή κύτταρα στις κατώτερες κρύπτες (χαρακτηριστικό των SSA)
Επιθηλιακή οδόντωση στις κατώτερες κρύπτες (χαρακτηριστικό των TSA, SSA)
Διακλάδωση κρυπτών (χαρακτηριστικό των SSA)
Επιμήκυνση πυρήνων και πυρηνική ψευδοστρωμάτωση (χαρακτηριστικό των TSA)
Οριζόντιες κρύπτες (χαρακτηριστικό των SSA)
Πυρηνική υπερχρωμάτωση και ηωσινοφιλία κυτταροπλάσματος (χαρακτηριστικό των TSA)

HP: Υπερπλαστικός πολύποδας (*hyperplastic polyp*)
 SSA: Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα (*sessile serrated adenoma*)
 TSA: Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα (*traditional serrated adenoma*)

νιότερη (1–2%) απ' ό,τι στα συμβατικά αδενώματα,¹³ δύο τύποι έχουν παρατηρηθεί στα SSA, η «αδενωματώδης» και η «οδοντωτή». Η τελευταία χαρακτηρίζεται από στρογγυλά κύτταρα με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, φουσαλιδώδεις πυρήνες και προέχοντα πυρήνια. Τα SSA με δυσπλασία είχαν ταξινομηθεί αρχικά ως «μικτοί πολύποδες», ένας όρος που είχε χρησιμοποιηθεί για αλλοιώσεις με διακριτές εστίες αδενωματώδους επιθηλίου και υπερπλαστική/οδοντωτή αρχιτεκτονική.^{14–16} Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, ΠΟΥ) προτείνει τον όρο «SSA με δυσπλασία», όπου στο δυσπλαστικό τμήμα της αλλοίωσης απουσιάζουν χαρακτηριστικά οι μεταλλάξεις του γονιδίου *APC* (*adenomatous polyposis coli*) και υπάρχει μικροδορυφορική αστάθεια (*microsatellite instability, MSI*) από μεθυλίωση του γονιδίου *MLH-1*.¹⁷

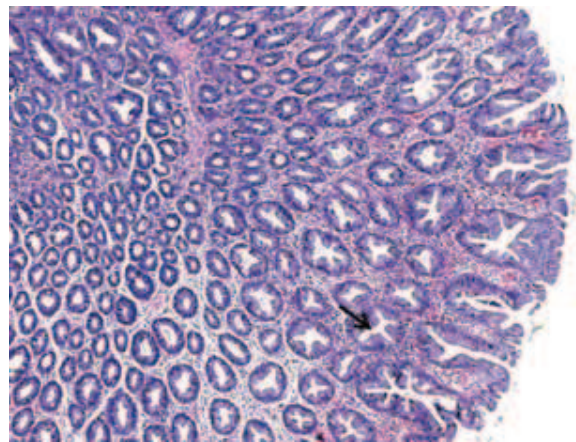
2. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

2.1. Υπερπλαστικοί πολύποδες

Οι HP εντοπίζονται συχνότερα στο αριστερό κόλον και στο ορθό, αποτελούν το 85% περίπου των SP και το 40% του συνόλου των πολυπόδων. Ενδοσκοπικά, οι HP έχουν ομαλή, ωχρή εμφάνιση, διάμετρο <5 mm και συνήθως αριστερή εντόπιση, ενώ επιπεδώνονται με την εμφύσηση αέρα κατά την ενδοσκόπηση, γεγονός το οποίο καθιστά δυσχερή τη διάκρισή τους από ανεστραμμένο εκκόλπωμα ή βλεννογονική πτυχή.^{18,19} Στην απεικόνιση περιορισμένης ζώνης (*narrow band imaging, NBI*) οι HP έχουν δύο διακριτούς τύπους επιφανειακής μορφολογίας: Έναν με μεγάλα, ομαλά, αστεροειδή ανοίγματα βοθρίων και έναν με διογκωμένες, στρογγυλές κρύπτες με εκτεταμένη περικρυπτική ζώνη. Οι δύο αυτοί τύποι αντιστοιχούν στους ιστολογικούς τύπους μικροφουσαλιδώδων και καλυκοειδών κυττάρων.²⁰

Ιστολογικά, οι κρύπτες των HP έχουν οδοντωτή εμφάνιση μέχρι το άνω ήμισυ, χωρίς διαταραχή προσανατολισμού (εικ. 1). Συχνά παρατηρείται επέκταση της ζώνης αναγέννησης με αύξηση του δείκτη *Ki-67* (*MIB-1*) και φυσιολογική έκφραση της *κυτταροκερατίνης 20*. Η υποδιαίρεση των HP έχει μικρή κλινική σημασία, αλλά ενδιαφέροντες μοριακούς συσχετισμούς.

Ο μικροφουσαλιδώδης τύπος (*microvesicular*) αντιπροσωπεύει το συνήθη HP αριστερής εντόπισης με επιθήλιο με μικροφουσαλιδώδες βλενώδες κυτταρόπλασμα, φυσιολογικό αριθμό καλυκοειδών κυττάρων και ευρεία αναγεννητική ζώνη, έως και το 1/2 της κρύπτης. Η πυρηνική ατυπία ποικίλλει, ενώ παρατηρείται ψευδοστιβάδωση των πυρήνων, πάχυνση της υποεπιθηλιακής στιβάδας του κολλαγόνου και επέκταση των λείων μυϊκών ινών της βλεννογονίας μυϊκής στιβάδας μεταξύ των κρυπτών.



Εικόνα 1. Υπερπλαστικός πολύποδας με παρουσία οδόντωσης (βέλος) και απουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων.

Στους HP με περίσσεια καλυκοειδών κυττάρων (*goblet cell rich*) η οδόντωση περιορίζεται στο ανώτερο 1/3 του βλεννογόνου ή είναι τελείως επιφανειακή και η πυρηνική ατυπία ελάχιστη ενώ η υποεπιθηλιακή στιβάδα κολλαγόνου είναι παχυμένη.

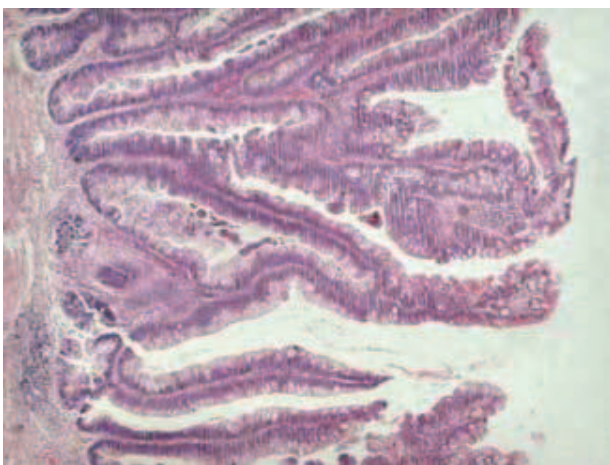
Ο βλεννοπενικός τύπος (*mucin poor*) HP είναι ο σπανιότερος, με απουσία καλυκοειδών κυττάρων, έντονη πυρηνική ατυπία και συχνά υπερπλασία διαυγών νευροενδοκρινών κυττάρων.²¹

2.2. Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα

Αρχικά, η συχνότητα των TSA αναφέρθηκε ως <1%, μπορεί όμως να είναι πολύ υψηλότερη. Σε μια μελέτη, 16% των πολυπόδων ήταν TSA, ενώ σε άλλες η συχνότητά τους ανερχόταν στο 7% των κολοσκοπήσεων.²¹

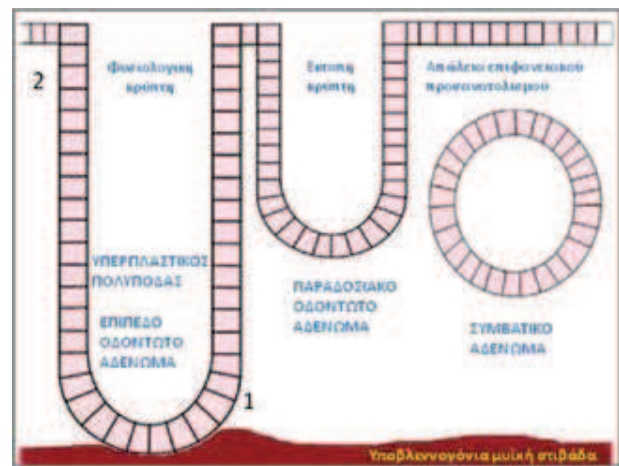
Ενδοσκοπικά, τα TSA έχουν εγκεφαλοειδή ή πεταλοειδή εμφάνιση και ομοιάζουν με τους HP αλλά και με τα συμβατικά αδενώματα, με βάση την κοκκιώδη-οζώδη και λοβωτή παρυφή τους. Στο NBI το πρότυπο βοθρίων είναι συνδυασμένο θηλωδες και αστεροειδές (τύπος II) ή σωληνώδες (βραχέος τύπου III S ή μακρού τύπου III L).^{22,23} Ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι η οδόντωση, η λαχνοειδής εμφάνιση, η κυτταροπλασματική ηωσινοφιλία, οι έκτοπες κρύπτες και οι πυρήνες «δίκην μολυβιού» (*pencil-like*) με ψευδοστρωματοποίηση (εικ. 2).

Η δυσπλασία στα TSA είναι αμφιλεγόμενη. Ο χαμηλός δείκτης Ki-67 υποδηλώνει μια κατάσταση γήρανσης με μειωμένη πιθανότητα εξαλλαγής. Ωστόσο, 37% των TSA σχετίζονται με υψηλόβαθμη δυσπλασία και 11% με ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα, υπογραμμίζοντας το κακόηθες δυναμικό των εν λόγω αλλοιώσεων.^{1,24}



Εικόνα 2. Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα με «λαχνοειδή» (*villiform*) εμφάνιση.

Τα TSA χαρακτηρίζονται από τις έκτοπες κρύπτες (*ectopic crypts, EC*), οι οποίες προέρχονται από διαταραχή της σχέσης μεταξύ εντερικής κρύπτης, βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας και επιφανειακού επιθηλίου. Στις φυσιολογικές κρύπτες υπάρχει μια περιοχή καθήλωσης της βάσης δίπλα στη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, ενώ το τμήμα προοδευτικής διαφοροποίησης έχει προσανατολισμό προς την επιφάνεια. Η διαταραχή της βάσης οδηγεί σε έκτοπη ανάπτυξη κρυπτών (*ectopic crypt formation, ECF*), ενώ η διαταραχή της ζώνης διαφοροποίησης επιφέρει απώλεια προσανατολισμού των κρυπτών, γεγονός σπάνιο στα TSA. Απώλεια προσανατολισμού μαζί με ECF παρατηρούνται στα συμβατικά σωληνώδη αδενώματα^{1,25} (εικ. 3).



Εικόνα 3. Έκτοπες κρύπτες. Το διάγραμμα απεικονίζει τη ζώνη 1 (βάση της κρύπτης), αμέσως επάνω από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, και τη ζώνη 2 (ζώνη διαφοροποίησης-ωρίμανσης). Η διαταραχή της ζώνης 1 οδηγεί σε ανάπτυξη έκτοπων εντερικών κρυπτών. Όταν η ζώνη 1 και η ζώνη 2 διαταράσσονται προκύπτουν συμβατικά αδενώματα (τροποποιημένη από Torlakowich).¹

2.3. Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα

Η συχνότητα των SSA ανέρχεται σε 1–9% των πολυπόδων και στο 0,6% των προληπτικών κολοσκοπήσεων.²⁶ Είναι συχνότερα σε ενήλικες γυναίκες, σε αντίθεση με τα συμβατικά αδενώματα που είναι πιο συχνά στους άνδρες.^{27–29}

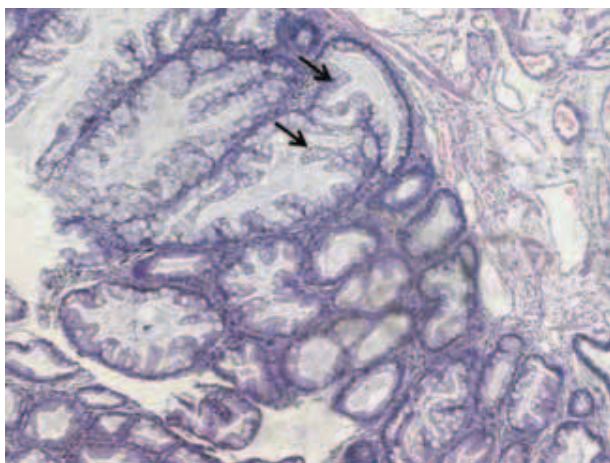
Ενδοσκοπικά, τα SSA έχουν δεξιά εντόπιση, είναι επίπεδα ή ευρείας βάσης, με διάμετρο >5 mm. Χαρακτηριστικά είναι η κιτρινωπή επικάλυψη βλέννης, τα περιβάλλοντα ιστικά υπολείμματα και οι φυσαλίδες, η αλλαγή στο περιγράμμα της πτύχωσης του βλεννογόνου, τα δυσδιάκριτα όρια και η ασαφότητα της υποβλεννογόνιας αγγείωσης. Στο NBI εμφανίζουν πρότυπο βοθρίων τύπου II, ανοικτού σχήματος (type II-O), το οποίο θεωρείται ότι παριστά διατεταμένες βάσεις των κρυπτών που είναι μεγαλύτερες και πιο στρω-

γυλές συγκριτικά με το θηλώδες ή το αστεροειδές πρότυπο τύπου II των HP και TSA. Η παρουσία του προτύπου βοθρίων τύπου II-O έχει υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση SSA (97,3%), αλλά χαμηλότερη ευαισθησία (65,5%).^{19,30-32}

Ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι η υπεροδόντωση του κατώτερου μέρους των κρυπτών (με ή χωρίς διακλάδωση), οι κρύπτες με σχήμα L ή ανεστραμμένο T, οι ανεστραμμένες κρύπτες (ψευδοδιήθηση) κάτω από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και η κυστική διάταση του κατώτερου τμήματος των κρυπτών. Η παρουσία δύο από τα ανωτέρω κριτήρια σε τουλάχιστον δύο κρύπτες επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση SSA (εικ. 4). Επίσης, παρατηρείται εκτροπή της διαμερισματοποίησης των κρυπτών (*crypt compartmentalization aberration, CCA*).¹

Για τα μορφολογικά κριτήρια των SSA δεν υπάρχει καθολική συμφωνία (πίν. 3). Πρόσφατα αναφέρθηκαν ως «επίπεδες οδοντωτές αλλοιώσεις», με το σκεπτικό ότι η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) απουσιάζει και επομένως ο όρος «αδένωμα» δεν είναι δόκιμος. Προτάθηκε επίσης η αντικατάσταση του όρου «δυσπλασία» με τον όρο «ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία», που ορίζεται ως μια αναμφίβολη νεοπλασματική βλάβη η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης.^{12,33}

Χαρακτηριστικό των SSA είναι ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής με εμφάνιση δυσπλασίας σε όψιμα στάδια.³⁴ Υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής της b-catenin στο 29% των μη δυσπλαστικών SSA και στο 100% των δυσπλαστικών,³⁵ ενώ η παρουσία CIMP (*CpG island methylator phenotype*) και μεταλλάξεων του γονιδίου *BRAF* θεωρείται ότι οδηγούν σε MSI καρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού (colorectal cancer, CRC).¹⁶ Η ογκογόνος δράση του μεταλλαγμένου γονιδίου *BRAF* αντirroπείται από μια διαδικασία



Εικόνα 4. Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα με ανώμαλες κρύπτες (βέλη).

Πίνακας 3. Κυριότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά των επιπέδων οδοντωτών αδενωμάτων (*sessile serrated adenoma, SSA*).²¹

Ανώμαλος πολλαπλασιασμός/ωρίμανση

- Πυρηνική ατυπία μέσου/άνωτερου τμήματος των κρυπτών
- Ελλειψοειδείς πυρήνες στη μεσότητα των κρυπτών
- Εμφανή πυρήνια στις μεσαίες και τις επιφανειακές κρύπτες
- Δυστροφικά καλκοειδή κύτταρα
- Ανώμαλη κατανομή των καλκοειδών κυττάρων
- Μιτώσεις στο μέσο και το ανώτερο τριτημόριο των κρυπτών

Αρχιτεκτονικές διαταραχές

- Κυστική διάταση του κατώτερου τμήματος των κρυπτών
- Οριζόντιος προσανατολισμός των βαθύτερων κρυπτών
- Οδόντωση στη βάση της κρύπτης
- Ανεστραμμένες κρύπτες

Άλλα χαρακτηριστικά

- Έλλειψη πάχυνσης της βασικής μεμβράνης
- Εστιακή απώλεια της MLH1 θετικότητας

γήρανσης των κυττάρων, όπως αυτή υποδηλώνεται από τα μεγάλα κυλινδρικά κενοτοπιώδη κύτταρα του ανώτερου τμήματος των κρυπτών των SSA.³⁶ Η CIMP μεθυσίωση προκαλεί αναστολή της συγκεκριμένης διαδικασίας.³⁷

Ο ρυθμός κακοήθους εξαλλαγής μπορεί να εκτιμηθεί με το δείκτη Ki-67, ο οποίος όμως έχει χαμηλή ειδικότητα,³⁸ ενώ σημαντικότερη φαίνεται να είναι η εκτίμηση της ισορροπίας μίτωσης-απόπτωσης.^{39,40} Ο ρυθμός κακοήθους εξαλλαγής, όπως υπολογίζεται από τη μελέτη της *διασπασμένης κασπάσης-3*^{41,42} και της *φωσφοϊστόνης 3*, είναι πέντε φορές μεγαλύτερος στα SSA συγκριτικά με τους HP και τα TSA,^{43,44} ενώ ένα ποσοστό SSA μπορεί να ευθύνεται για την ταχεία εξέλιξη σε κακοήθεια των αδενωμάτων δεξιάς εντόπισης.^{45,46}

2.4. Διαφορική διάγνωση μεταξύ HP, SSA και TSA

Τα μορφολογικά στοιχεία διαφορικής διάγνωσης των κατηγοριών των SP παρατίθενται στον πίνακα 4. Οι HP παρουσιάζουν φυσιολογική αρχιτεκτονική χωρίς δυσπλασία και χωρίς CCA ή ECF. Τα τελευταία χαρακτηρίζουν τα SSA και τα TSA, αντίστοιχα, ενώ η «οδόντωση» των TSA είναι αποτέλεσμα των EC και της δευτερογενούς κυτταρικής συσσώρευσης λόγω αναστολής της απόπτωσης.¹

Για τη διαφορική διάγνωση έχουν μελετηθεί επίσης οι τύποι εντερικής βλέννης MUC1 έως MUC6.⁴⁷⁻⁵⁰ Ο τύπος MUC5AC σχετίζεται με τα πρώιμα στάδια κακοήθους εξαλλαγής των συμβατικών αδενωμάτων⁵¹ και ο MUC6 με τα τελικά στάδια. Ωστόσο, οι τύποι αυτοί απουσιάζουν στους HP.^{52,53} Η βλέννη MUC6 απαντάται συχνά στα SSA

Πίνακας 4. Μορφολογικά στοιχεία διαφορικής διάγνωσης των οδοντωτών πολυπόδων (*serrated polyp, SP*).

Χαρακτηριστικό	Φυσιολογικός βλεννογόνος	HP	SSA	TSA
Διεύρυνση αναγεννητικής ζώνης	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
Δυσπλασία	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
CCA	Όχι	Όχι	Συχνή	Σπάνια
ECF	Όχι	Όχι	Σπάνια	Συχνή
Ki67(+)	Βάση της κρύπτης	1/3–1/2 της κρύπτης	Ανομοιογενής κατανομή	Έκτοπες κρύπτες
Ck20(+)	Επιφανειακό επιθήλιο	1/3 της κρύπτης	Ανομοιογενής κατανομή	Όχι

HP: Υπερπλαστικός πολύποδας (*hyperplastic polyp*), SSA: Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα (*sessile serrated adenoma*), TSA: Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα (*traditional serrated adenoma*), CCA: Εκτροπή της διαμερισματοποίησης των κρυπτών (*crypt compartmentalization aberration*), ECF: Έκτοπη ανάπτυξη κρυπτών (*ectopic crypt formation*).

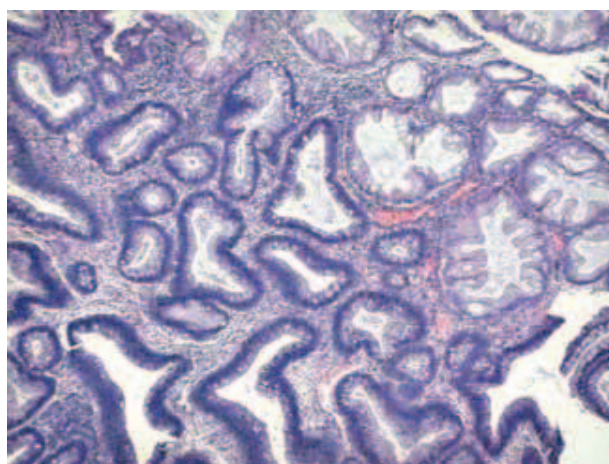
(40% – *MUC6* θετικά) και σπάνια στα HP (17% – *MUC6* αρνητικά)⁵⁴ και συχνότερα σε HP δεξιάς και SSA αριστερής εντόπισης, αντίστοιχα.⁵⁵ Επίσης, έχει μελετηθεί το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *PDCD4* (*programmed cell death 4*), το οποίο προκαλεί απόπτωση μέσω αλληλεπίδρασης με τους μεταγραφικούς παράγοντες *elF4A* και *elF4G*.^{56–59} Η έκφρασή του είναι μειωμένη στα συμβατικά αδενώματα και στο CRC, ενώ θεωρείται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάκριση μεταξύ δυσπλαστικών και μη αλλοιώσεων, καθώς και μεταξύ SSA και HP.⁶⁰

2.5. Μικτοί πολύποδες

Ορισμένοι SP περιέχουν περισσότερους του ενός ιστολογικούς τύπους. Όταν οι τύποι αυτοί αποτελούν σημαντικό τμήμα του πολύποδα, χρησιμοποιείται ο όρος «μικτός SSA – TSA» ή «μικτός υπερπλαστικός πολύποδας – οδοντωτό αδένωμα». Οι μικτοί πολύποδες μπορεί να περιλαμβάνουν περιοχές παρόμοιες με SSA, HP, συμβατικό αδένωμα με οδοντωτή αρχιτεκτονική²⁶ ή περιοχές υψηλόβαθμης δυσπλασίας και ενδοβλεννογονικού καρκινώματος.¹ Επίσης, μπορεί να υπάρχουν περιοχές SSA συνεχόμενες με περιοχές οδοντωτής δυσπλασίας.⁶¹ Όμως, η μορφή με περιοχές SSA και συμβατικού αδενώματος είναι η συχνότερη και πιθανόν να παριστά την εξέλιξη του SSA σε μια περισσότερο επιθετική μορφή (εικ. 5). Οι μικτοί πολύποδες είναι ετερογενείς αναφορικά με τη μοριακή τους προέλευση καθώς εμφανίζονται μεταλλάξεις τόσο του *KRAS* (50%) όσο και του *BRAF* (40%)¹³ και αντικατοπτρίζουν τη γενικότερη δυσχέρεια στη διαφορική διάγνωση των SP.

2.6. Υπερπλαστική πολυποδίαση

Η υπερπλαστική πολυποδίαση είναι ένα σπάνιο σύνδρομο. Έχουν περιγραφεί 49 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 18 συνδέθηκαν με την εμφάνιση CRC. Ο σχετικός κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι περίπου 40%, η μέση ηλικία



Εικόνα 5. Μικτός πολύποδας: Σύγχρονη παρουσία συμβατικού αδενώματος (αριστερά) και επίπεδου οδοντωτού αδενώματος (δεξιά).

διάγνωσης είναι τα 56 έτη και δεν υπάρχει διαφορά συχνότητας μεταξύ των δύο φύλων.^{62,63} Η συχνότητα εμφάνισης είναι 1,8–4% και η διάγνωση προϋποθέτει ισχυρή κλινική υποψία.^{64,65}

Ιστολογικά μπορεί να συνυπάρχουν τυπικοί HP, SSA, TSA, κλασικά σωληνώδη ή λαχνωτά αδενώματα.²¹ Η παθογένεια του συνδρόμου έχει συσχετιστεί με το γονίδιο *MBD4*,⁶⁶ κυρίως όμως με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο *MYH*, το οποίο έχει σχέση με πολλαπλά αδενώματα, HP και CRC, αρνητικά για μεταλλάξεις του γονιδίου *APC*.⁶⁷ Επίσης, έχει μελετηθεί η επίδραση του καπνίσματος, το οποίο έχει σχετιστεί με την αιτιοπαθογένεια της οδοντωτής οδού νεοπλασίας,⁶⁸ με ισχυρότερη μάλιστα επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης αδενώματος από τον κίνδυνο ανάπτυξης CRC.⁶⁹ Οι ανωτέρω μελέτες δεν κατέληξαν σε σαφή συμπεράσματα και η οδοντωτή πολυποδίαση έχει θεωρηθεί ότι παρουσιάζει μεγάλη γενετική ετερογένεια και φαινοτυπική ποικιλομορφία.^{4,63} Για το λόγο αυτόν, ο ΠΟΥ έχει ορίσει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια⁷⁰ (πίν. 5).

Πίνακας 5. Διαγνωστικά κριτήρια για την υπερπλαστική πολυποδίαση.⁷⁰

Τουλάχιστον πέντε ιστολογικά επιβεβαιωμένοι HP κεντρικότερα του σιγμοειδούς, δύο από τους οποίους διαμέτρου >1 cm
Οποιοσδήποτε αριθμός HP κεντρικότερα του σιγμοειδούς σε άτομο με πρώτου βαθμού συγγενή με υπερπλαστική πολυποδίαση
Περισσότεροι από 30 HP οποιουδήποτε μεγέθους, με ομοιογενή κατανομή στο παχύ έντερο

HP: Υπερπλαστικός πολύποδας (*hyperplastic polyp*)

2.7. Οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα

Το οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα (*serrated adenocarcinoma*, SAC) είναι το τελικό στάδιο της οδού οδοντωτής νεοπλασίας και είναι συνηθέστερο στο δεξιό κόλον. Τα SAC εμφανίζονται σε έδαφος είτε MSI αρνητικών TSA, είτε σπανιότερα (15–20%) MSI θετικών SSA. Η οδοντωτή μορφολογία είναι μη ειδικό εύρημα και πρέπει να συνοδεύεται από άλλα χαρακτηριστικά, όπως η βλενώδης διαφοροποίηση, το διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, οι φυσαλιδώδεις πυρήνες και η απουσία «*ρυπαρής νέκρωσης*», έτσι ώστε να τεθεί η διάγνωση. Η οδοντωτή μορφολογία και η τοπογραφία του καρκινώματος μεταβάλλουν την πενταετή επιβίωση συγκριτικά με τα μη οδοντωτά CRC. Σε κεντρικής εντόπισης SAC η πενταετής επιβίωση είναι >70% και σε περιφερικής εντόπισης <30%.²¹

3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι οδοντωτές αλλοιώσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CRC: (α) Κακοήθης εξαλλαγή ορισμένων HP, ιδίως σε υπερπλαστική πολυποδίαση, (β) παρουσία δυσπλασίας σε SP. Το ποσοστό HGD και ενδοβλεννογονικού καρκινώματος υπολογίζεται στο 3–16% των SP,⁷¹ (γ) παρουσία σύγχρονων και μετά-χρονων νεοπλασμάτων στο 5% των αφαιρεθέντων κλινικά σημαντικών SP⁷² και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων δεξιάς εντόπισης μετά από αφαίρεση SP αριστερής εντόπισης.⁷³ Ο εν λόγω συσχετισμός δεν είναι στατιστικά σημαντικός για τους HP,^{74–78} (δ) μορφολογικές και ανοσοϊστοχημικές ομοιότητες ορισμένων CRC με SP, (ε) μεταλλάξεις των ογκογονιδίων *BRAF* και *KRAS* της οδοντωτής οδού, που οδηγούν, αντίστοιχα, σε SSA δεξιάς εντόπισης και TSA αριστερής εντόπισης.⁷⁹ Υπάρχει αύξηση της αναλογίας CRC δεξιάς εντόπισης συγκριτικά με τα αριστερής εντόπισης, στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η οδοντωτή οδός⁸⁰ και (στ) ομοιότητες μεταξύ SAC και SP στην DNA array ανάλυση.

Η συχνότητα των πολυπόδων υπολογίζεται για τα μη οδοντωτά («συμβατικά») αδενώματα σε 65%, τους HP σε

30%, τα SSA σε 3,9%, τα TSA σε 0,7% και τους μικτούς πολύποδες σε 0,7%. Με χρήση χρωμοενδοσκόπησης, τα ποσοστά ήταν 60%, 29%, 9%, 0,7% και 1,7%, αντίστοιχα.⁸¹ Επίσης, αναφέρεται συχνότητα 12% για τα SAC, ενώ έως και 40% των CRC εμφανίζουν διαταραχές στη μεθυλίωση του DNA, προερχόμενες από την οδοντωτή οδό.⁸² Η ταχύτητα εξέλιξης ως ετήσιος ρυθμός αύξησης μεγέθους εκτιμήθηκε σε 3,76 mm για τα SSA, 2,79 mm για τα συμβατικά αδενώματα και 1,36 mm για τους HP, ενώ το ποσοστό κακοήθους εξαλλαγής εκτιμήθηκε σε ποσοστό 5,3% για τα SSA, 2,2% για τα συμβατικά αδενώματα και 0% για τους HP.²¹ Η ταχεία εξέλιξη των SSA προκαλεί την εμφάνιση CRC σε ένα σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα μετά από μια κολονοσκόπηση αρνητική για πολύποδα ή κακοήθεια (ενδιάμεσα CRC).⁸³ Μια πρώτη ερμηνεία του φαινομένου είναι ότι η εξέλιξη της οδοντωτής οδού νεοπλασίας είναι ταχύτερη εκείνης της συμβατικής οδού, ενώ μια δεύτερη ότι τα SSA είναι πολύ μικρές βλάβες που μπορεί να διαφύγουν κατά την κολονοσκόπηση, ιδίως από τον άπειρο ενδοσκόπο.⁸⁴

Οι HP έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα και το μικρότερο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής, σχετίζονται δε με παράγοντες κινδύνου παρόμοιους με τα συμβατικά αδενώματα, όπως το κάπνισμα,⁸⁵ η κατάχρηση οιοπνεύματος, η παχυσαρκία και η πτωχή σε ίνες διατροφή, ενώ η ελάττωση της συκέντρωσης φυλλικού οξέος και οιστρογόνων στο αίμα έχει συσχετιστεί ειδικά με αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής των SP.⁸²

Ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του CRC αποτελεί ο ρυθμός ανίχνευσης των αδενωμάτων,⁸⁶ ο οποίος αντανακλά τη διαγνωστική ευαισθησία της προληπτικής κολονοσκόπησης και έχει καθιερωθεί στις ΗΠΑ ως >25% στους άνδρες και >15% στις γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω.⁸⁷ Υπάρχει αύξηση των ενδιάμεσων CRC,⁸⁸ η οποία έχει αποδοθεί σε χαμηλότερο ρυθμό ανίχνευσης και υποεκτίμηση του κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής των SP συγκριτικά με τα συμβατικά αδενώματα.^{89,90} Ο χρόνος κακοήθους εξαλλαγής ενός SSA έχει υπολογιστεί σε 15 έτη επί απουσίας δυσπλασίας και 10 έτη σε παρουσία χαμηλόβαθμης δυσπλασίας, ενώ το ανάλογο διάστημα για τα σωληνώδη αδενώματα είναι 5 έτη. Εν τούτοις, έχει παρατηρηθεί ταχύτερος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και ελαττωμένη απόπτωση σε SSA με δυσπλασία, ενώ έχουν εμφανιστεί διηθητικά SAC 8–24 μήνες μετά από ατελή ενδοσκοπική αφαίρεση SSA,^{19,91–93} τα οποία συχνά έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση συγκριτικά με τα μη οδοντωτά CRC ασθενών ίδιου φύλου, ηλικίας και σταδίου νόσου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, κρίσιμης σημασίας είναι η

υψηλή ευαισθησία της κολονοσκόπησης για τη διάγνωση των εν λόγω αλλοιώσεων.⁸² Η ευαισθησία της κολονοσκόπησης εμφανίζει βελτίωση τις τελευταίες δεκαετίες,⁹⁴ η οποία συμπίπτει χρονικά με επιδημιολογικά δεδομένα που καταδεικνύουν τη μείωση της επίπτωσης και την πιο πρώιμη διάγνωση του CRC,⁹⁵ είναι όμως χαμηλότερη για τους SP, με συχνή αιτία τη δεξιά εντόπιση των SP και την αδυναμία ολικής κολονοσκόπησης. Επισκόπηση του ανιόντος-τυφλού επιτυγχάνεται σε ποσοστό 43% και 90% σε ενδοσκοπούς με εμπειρία <100 και >250 κολονοσκοπήσεων, αντίστοιχα.⁹⁶ Επίσης, σημαντικό είναι και το μέγεθος του SP, με απώλεια διάγνωσης 2,1% για μέγεθος >10 mm, 13% για 5–10 mm και 26% για <5 mm.⁹⁷

Ακόμη, σημαντικές παράμετροι θεωρούνται η ατελής εντερική προετοιμασία, ο βραχύς χρόνος απόσυρσης του οργάνου⁹⁸ και η παράλειψη εξέτασης του απώτερου τμήματος καμπών και πτυχών, συνεχούς καθαρισμού και αναρρόφησης και επαρκούς διάτασης του αυλού.^{99,100} Σε μια μελέτη 1.426 κολονοσκοπήσεων υπό καθιερωμένες συνθήκες διαγνωστικής ποιότητας και καθαρισμού του εντέρου,^{101,102} οι παράγοντες που αναγνωρίστηκαν ότι επηρεάζουν την ανίχνευση πολύποδων ήταν η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, ο καθαρισμός του εντέρου, ο χρόνος εισόδου και απόσυρσης του ενδοσκοπίου, το εύρος οπτικού πεδίου του ενδοσκοπίου (140° ή 170°), η ευκρίνεια του ενδοσκοπίου, η χρήση πλαστικού καλύμματος του οργάνου, η χρονική στιγμή της εξέτασης (πρωί-απόγευμα), η χρήση καταστολής και σπασμολυτικών, καθώς και η κλίμακα δυσανεξίας Gloucester.^{103,104}

Εξ άλλου, έχει υποστηριχθεί ότι η κολονοσκόπηση λευκού φωτός υπολείπεται διαγνωστικά της χρωμοεν-

δοσκόπησης και του NBI. Οι τελευταίες βοηθούν στην επισκόπηση του προτύπου βοθρίων των πολυπόδων και στη διαφορική διάγνωση των HP από τους άλλους τύπους SP,^{19,105–107} χωρίς όμως να είναι σαφές ότι αυξάνουν το ρυθμό ανίχνευσης.^{108,109} Η χρήση ινδικοκαρμίνιου (indigo carmine) και ενδοσκοπίων υψηλής ευκρίνειας έχει ποσοστό ανεύρεσης SSA 9%, συγκριτικά με 1,6% της συμβατικής μεθόδου, ενώ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 55,5% έναντι 22,2%¹¹⁰ και η ασυμφωνία μεταξύ ενδοσκοπών στη διάγνωση μικρών HP αριστερής εντόπισης είναι μεγαλύτερη με τη συμβατική κολονοσκόπηση.^{111,112} Τα ποσοστά ανίχνευσης βελτιώνονται με την εκπαίδευση των ενδοσκοπών στο NBI για 2 μήνες, ενώ ακόμη και μίας ώρας εκπαίδευση επιφέρει σημαντική βελτίωση.^{81,113–115}

Αναφορικά με την επιτήρηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, κάθε SP >1 cm πρέπει να αφαιρείται πλήρως και ο ασθενής να παρακολουθείται ενδοσκοπικά²¹ σε διάστημα μικρότερο του έτους επί παρουσίας δυσπλασίας. Η τεχνική ενδοσκοπικής αφαίρεσης είναι ίδια με τα συμβατικά αδενώματα. Η αφαίρεση με λαβίδα βιοψίας των μικρών SP υπερτερεί της ηλεκτροκαυτηρίασης καθώς δεν επηρεάζει την ιστολογική εξέταση του δείγματος,^{116,117} ενώ η ενδοσκοπική βλεννογονική εκτομή είναι η προτιμώμενη τεχνική αφαίρεσης μεγάλων επίπεδων, ελαφρά υπεργεμένων ή με ασαφή όρια οδοντωτών αλλοιώσεων.^{118,119}

Ο χρόνος επανελέγχου εξαρτάται από τον αριθμό και την ιστολογική ταξινόμηση των SP (πίν. 6), η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη,^{20,70,120} γενικότερα όμως για τα SSA δεξιάς εντόπισης απαιτείται συντομότερος επανέλεγχος συγκριτικά με τα αντίστοιχα συμβατικά αδενώματα.¹⁴

Πίνακας 6. Συστάσεις επανελέγχου μετά από ενδοσκοπική αφαίρεση οδοντωτών αλλοιώσεων.²⁰

Κατηγορία	Προτεινόμενο διάστημα επανελέγχου
Τυπικός HP	Χωρίς επανέλεγχο, εκτός από μεγάλους, πολλαπλούς ή με δεξιά εντόπιση πολύποδες
SSA (χωρίς δυσπλασία)	5 έτη σε <3 αλλοιώσεις, όλες <1 cm 3 έτη σε ≥3 αλλοιώσεις ή οποιαδήποτε ≥1 cm
SSA με δυσπλασία ή TSA	3 έτη μετά από την πλήρη αφαίρεση
Υποψία υπερπλαστικής πολυποδίασης	1–3 έτη, με αφαίρεση των πολυπόδων >5 mm

HP: Υπερπλαστικός πολύποδας (*hyperplastic polyp*), SSA: Επίπεδο οδοντωτό αδένωμα (*sessile serrated adenoma*), TSA: Παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα (*traditional serrated adenoma*)

ABSTRACT

The classification, morphology and natural history of serrated polyps of the colonN. SFOUGKATAKIS,¹ A.H. LAZARIS,² I. DELLADETSIMA²¹Department of Gastroenterology, "Hippokratation" General Hospital, Athens, ²First Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(4):391–402*

Colonic serrated polyps can be classified into hyperplastic polyps, sessile and traditional serrated adenomas and mixed polyps, with a prevalence of 30%, 3.9%, 0.7% and 0.7% of all polyps, respectively, although there is absence of consensus among pathologists regarding their nomenclature, classification and morphological features. Hyperplastic polyps are classified into microvesicular, goblet cell rich and mucin poor subtypes, characterized by the presence of goblet cell and proliferation zone enlargement in the upper intestinal crypts. Sessile serrated adenomas are characterized by dysplasia, crypt compartmentalization, aberration and irregular expression of cell differentiation and proliferation markers, while traditional serrated adenomas are characterized by dysplasia and ectopic crypts. The specific diagnosis of serrated polyps is very important because of their differing risk of malignancy and this requires thorough histopathological examination of the specimen and detailed clinical information. Colorectal cancer appearing between two scheduled colonoscopies ("interval carcinoma") mainly arises from serrated polyps which were missed at diagnosis or had a higher transformation rate than that of conventional adenomas. The low detection rate of serrated polyps is attributed to their small size and sessile appearance, the right-sidedness of the lesions and inadequate cecal intubation during colonoscopy. Equally important are the absence of such endoscopic applications as narrow band imaging and chromoendoscopy and poor technical and theoretical skills on the part of the endoscopist. Serrated polyps of the colon require endoscopic resection and monitoring, which should be at least as frequent as that for conventional adenomas.

Key words: Diagnosis, Dysplasia, Serrated polyp, Surveillance**Βιβλιογραφία**

1. 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, 32:21–29
2. GOLDSTEIN NS. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: Molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am J Clin Pathol* 2006, 125:146–153
3. HIRONO H, AJIOKA Y, WATANABE H, BABAY, TOZAWA E, NISHIKURA K ET AL. Bidirectional gastric differentiation in cellular mucin phenotype (foveolar and pyloric) in serrated adenoma and hyperplastic polyp of the colorectum. *Pathol Int* 2004, 54:401–407
4. JASS JR, YOUNG J, LEGGETT BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000, 37:295–301
5. JASS JR, YOUNG J, LEGGETT BA. Evolution of colorectal cancer: Change of pace and change of direction. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17:17–26
6. O'BRIEN MJ, YANG S, MACK C, XU H, HUANG CS, MULCAHY E ET AL. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:1491–1501
7. GOLDSTEIN NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: A study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 2006, 125:132–145
8. JASS JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007, 50:113–130
9. HIGUCHI T, SUGIHARA K, JASS JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005, 47:32–40
10. WONG NA, HUNT LP, NOVELLI MR, SHEPHERD NA, WARREN BF. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. *Histopathology* 2009, 55:63–66
11. SANDMEIER D, SEELENTAG W, BOUZOURENE H. Serrated polyps of the colorectum: Is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice? *Virchows Arch* 2007, 450:613–618
12. AUST DE, BARETTON GB; MEMBERS OF THE WORKING GROUP GIPATHOLOGY OF THE GERMAN SOCIETY OF PATHOLOGY. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps) – proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2010, 457:291–297

13. JASS JR, BAKER K, ZLOBEC I, HIGUCHI T, BARKER M, BUCHANAN D ET AL. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: Concept of a "fusion" pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006, 49:121–131
14. 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, 124:380–391
15. CUNNINGHAM KS, RIDDELL RH. Serrated mucosal lesions of the colorectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22:48–53
16. GOLDSTEIN NS, BHANOT P, ODISH E, HUNTER S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003, 119:778–796
17. ENSARI A, BILEZİKÇİ B, CARNEIRO F, DOĞUSOY GB, DRIESSEN A, DURSUN A ET AL. Serrated polyps of the colon: How reproducible is their classification? *Virchows Arch* 2012, 461:495–504
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. LIMKETKAI BN, LAM-HIMLIN D, ARNOLD CA, ARNOLD MA. The cutting edge of serrated polyps: A practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2013, 77:360–375
20. HUANG CS, FARRAYE FA, YANG S, O'BRIEN MJ. The clinical significance of serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:229–240
21. NOFFSINGER AE. Serrated polyps and colorectal cancer: New pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009, 4:343–364
22. OKA S, TANAKA S, HIYAMA T, ITO M, KITADAI Y, YOSHIHARA M ET AL. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: Differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:213–219
23. MATSUMOTO T, MIZUNO M, SHIMIZU M, MANABE T, LIDA M, FUJISHIMA M. Serrated adenoma of the colorectum: Colonoscopic and histologic features. *Gastrointest Endosc* 1999, 49:736–742
24. LONGACRE TA, FENOGLIO-PREISER CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990, 14:524–537
25. HARAMIS AP, BEGTHEL H, VAN DEN BORN M, VAN ES J, JONKHEER S, OFFERHAUS GJ ET AL. *De novo* crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science* 2004, 303:1684–1686
26. PAI RK, MACKINNON AC, JOSEPH L, NOFFSINGER A, HART J. Identification of histologically distinct conventional adenomas that arise predominately in patients with sessile serrated adenomas. *Am J Surg Pathol* 2010, 34:355–363
27. ANDERSON JC, RANGASAMY P, RUSTAGI T, MYERS M, SANDERS M, VAZIRI H ET AL. Risk factors for sessile serrated adenomas. *J Clin Gastroenterol* 2011, 45:694–699
28. SHRUBSOLE MJ, WU H, NESS RM, SHYR Y, SMALLLEY WE, ZHENG W. Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008, 167:1050–1058
29. MORIMOTO LM, NEWCOMB PA, ULRICH CM, BOSTICK RM, LAIS CJ, POTTER JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: Evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11:1012–1018
30. TADEPALLI US, FEIHEL D, MILLER KM, ITZKOWITZ SH, FREEDMAN SH, KORNAKCI S ET AL. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011, 74:1360–1368
31. BROOKER JC, SAUNDERS BP, SHAH SG, THAPAR CJ, THOMAS HJ, ATKIN WS ET AL. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002, 56:333–338
32. LI SC, BURGART L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131:440–445
33. TANNAPFEL A, NEID M, AUST D, BARETTON G. The origins of colorectal carcinoma: Specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int* 2010, 107:760–766
34. LU FI, 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, 34:927–934
35. YACHIDA S, MUDALI S, MARTIN SA, MONTGOMERY EA, LACOBUZIODONAHUE CA. Beta-catenin nuclear labeling is a common feature of sessile serrated adenomas and correlates with early neoplastic progression after BRAF activation. *Am J Surg Pathol* 2009, 33:1823–1832
36. MINOO P, BAKER K, GOSWAMI R, CHONG G, FOULKES WD, RUSZKIEWICZ AR ET AL. Extensive DNA methylation in normal colorectal mucosa in hyperplastic polyposis. *Gut* 2006, 55:1467–1474
37. SUZUKI H, IGARASHI S, NOJIMA M, MARUYAMA R, YAMAMOTO E, KAI M ET AL. IGF1BP7 is a p53-responsive gene specifically silenced in colorectal cancer with CpG island methylator phenotype. *Carcinogenesis* 2010, 31:342–349
38. SHANMUGATHASAN M, JOTHY S. Apoptosis, anoikis and their relevance to the pathobiology of colon cancer. *Pathol Int* 2000, 50:273–279
39. KOMORI K, AJIOKA Y, WATANABE H, ODA K, NIMURA Y. Proliferation kinetics and apoptosis of serrated adenoma of the colorectum. *Pathol Int* 2003, 53:277–283
40. LADAS SD, KITSANTA P, TRIANTAFYLLOU K, TZATHAS C, SPILIADI C, RAPTIS SA. Cell turnover of serrated adenomas. *J Pathol* 2005, 206:62–67
41. DUAN WR, GARNER DS, WILLIAMS SD, FUNCKES-SHIPPI CL, SPATH IS, BLOMME EA. Comparison of immunohistochemistry for activated caspase-3 and cleaved cytokeratin 18 with the TUNEL method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-3 subcutaneous xenografts. *J Pathol* 2003, 199:221–228
42. GOWN AM, WILLINGHAM MC. Improved detection of apoptotic cells in archival paraffin sections: Immunohistochemistry using antibodies to cleaved caspase 3. *J Histochem Cytochem* 2002, 50:449–454
43. JASS JR. Serrated route to colorectal cancer: Back street or super highway? *J Pathol* 2001, 193:283–285
44. HOFF G, FOERSTER A, VATN MH, SAUAR J, LARSEN S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986, 21:853–862
45. SNOVER DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011, 42:1–10

46. ENDO A, KOIZUMI H, TAKAHASHI M, TAMURA T, TATSUNAMI S, WATANABE Y ET AL. A significant imbalance in mitosis versus apoptosis accelerates the growth rate of sessile serrated adenoma/polyps. *Virchows Arch* 2013, 462:131–139
47. NIVY. Mucin and colorectal cancer. *Isr Med Assoc J* 2000, 2:775–777
48. WEISS AA, BABYATSKY MW, OGATA S, CHEN A, ITZKOWITZ SH. Expression of MUC2 and MUC3 mRNA in human normal, malignant, and inflammatory intestinal tissues. *J Histochem Cytochem* 1996, 44:1161–1166
49. NOLLET S, MONIAUX N, MAURY J, PETITPREZ D, DEGAND P, LAINE A ET AL. Human mucin gene MUC4: Organization of its 5'-region and polymorphism of its central tandem repeat array. *Biochem J* 1998, 332:739–748
50. BOBEK LA, TSAI H, BIESBROCK AR, LEVINE MJ. Molecular cloning, sequence, and specificity of expression of the gene encoding the low molecular weight human salivary mucin (MUC7). *J Biol Chem* 1993, 268:20563–20569
51. MOLAEI M, MANSOORI BK, MASHAYEKHI R, VAHEDI M, POURHOSEINGHOLI MA, FATEMI SR ET AL. Mucins in neoplastic spectrum of colorectal polyps: Can they provide predictions? *BMC Cancer* 2010, 10:537
52. AUDIE JP, JANIN A, PORCHET N, COPIN MC, GOSSELIN B, AUBERT JP. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained by *in situ* hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993, 41:1479–1485
53. OGATA S, UEHARA H, CHEN A, ITZKOWITZ SH. Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res* 1992, 52:5971–5978
54. OWENS SR, CHIOSEA SI, KUAN SF. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids in morphological diagnosis of serrated polyps. *Mod Pathol* 2008, 21:660–669
55. BARTLEY AN, THOMPSON PA, BUCKMEIER JA, KEPLER CY, HSU CH, SNYDER MS ET AL. Expression of gastric pyloric mucin, MUC6, in colorectal serrated polyps. *Mod Pathol* 2010, 23:169–176
56. BÖHM M, SAWICKA K, SIEBRASSE JP, BREHMER-FASTNACHT A, PETERS R, KLEMPNAUER KH. The transformation suppressor protein Pcd4 shuttles between nucleus and cytoplasm and binds RNA. *Oncogene* 2003, 22:4905–4910
57. YANG HS, CHO MH, ZAKOWICZ H, HEGAMYER G, SONENBERG N, COLBURN NH. A novel function of the MA-3 domains in transformation and translation suppressor Pcd4 is essential for its binding to eukaryotic translation initiation factor 4A. *Mol Cell Biol* 2004, 24:3894–3906
58. AFONJA O, JUSTE D, DAS S, MATSUHASHI S, SAMUELS HH. Induction of PDCD4 tumor suppressor gene expression by RAR agonists, antiestrogen and HER-2/neu antagonist in breast cancer cells. Evidence for a role in apoptosis. *Oncogene* 2004, 23:8135–8145
59. BITOMSKY N, BÖHM M, KLEMPNAUER KH. Transformation suppressor protein Pcd4 interferes with JNK-mediated phosphorylation of c-Jun and recruitment of the coactivator p300 by c-Jun. *Oncogene* 2004, 23:7484–7493
60. MUDDLURU G, MEDVED F, GROBHOLZ R, JOST C, GRUBER A, LEUPOLD JH ET AL. Loss of programmed cell death 4 expression marks adenoma-carcinoma transition, correlates inversely with phosphorylated protein kinase B, and is an independent prognostic factor in resected colorectal cancer. *Cancer* 2007, 110:1697–1707
61. KIM KM, LEE EJ, KIM YH, CHANG DK, ODZE RD. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol* 2010, 34:667–675
62. ROSTY C, BUCHANAN DD, WALSH MD, PEARSON SA, PAVLUK E, WALTERS RJ ET AL. Phenotype and polyp landscape in serrated polyposis syndrome: A series of 100 patients from genetics clinics. *Am J Surg Pathol* 2012, 36:876–882
63. BUCHANAN DD, SWEET K, DRINI M, JENKINS MA, WIN AK, GATTAS M ET AL. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: A genetics clinic study. *Int J Colorectal Dis* 2010, 25:703–712
64. VEMULAPALLI KC, REX DK. Failure to recognize serrated polyposis syndrome in a cohort with large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2012, 76:1206–1210
65. CROWDER CD, SWEET K, LEHMAN A, FRANKEL WL. Serrated polyposis is an underdiagnosed and unclear syndrome: The surgical pathologist has a role in improving detection. *Am J Surg Pathol* 2012, 36:1178–1185
66. PETRONZELLI F, RICCIO A, MARKHAM GD, SEEHOLZER SH, STOERKER J, GENUARDI M ET AL. Biphasic kinetics of the human DNA repair protein MED1 (MBD4), a mismatch-specific DNA N-glycosylase. *J Biol Chem* 2000, 275:32422–32429
67. 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, 131:30–39
68. PEPPONE LJ, MAHONEY MC, CUMMINGS KM, MICHALEK AM, REID ME, MOYSICH KB ET AL. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008, 134:743–751
69. BOTTERI E, IODICE S, BAGNARDI V, RAIMONDI S, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:2765–2778
70. FARRIS AB, MISDRAJI J, SRIVASTAVA A, MUZIKANSKY A, DESHPANDE V, LAUWERS GY ET AL. Sessile serrated adenoma: Challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:30–35
71. SONG SY, KIM YH, YU MK, KIM JH, LEE JM, SON HJ ET AL. Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22:1786–1790
72. LAZARUS R, JUNTILA OE, KARTTUNEN TJ, MÄKINEN MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol* 2005, 123:349–359
73. BENSON VS, PATNICK J, DAVIES AK, NADEL MR, SMITH RA, ATKIN WS ET AL. Colorectal cancer screening: A comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008, 122:1357–1367
74. BINDA V, PEREIRA-LIMA J, NUNES CA, FALKEMBERG LT, AZAMBUJA DB, CRUZ JV. Is there a role for sigmoidoscopy in symptomatic patients? Analysis of a study correlating distal and proximal colonic neoplasias detected by colonoscopy in a symptomatic population. *Arq Gastroenterol* 2007, 44:2–7
75. LIN OS, SCHEMBRE DB, MCCORMICK SE, GLUCK M, PATTERSON DJ, JIRANEK GC ET AL. Risk of proximal colorectal neoplasia among asymptomatic patients with distal hyperplastic polyps. *Am J*

- Med* 2005, 118:1113–1119
76. BYEON JS, YANG SK, KIM TI, KIM WH, LAU JY, LEUNG WK ET AL. Colorectal neoplasm in asymptomatic Asians: A prospective multinational multicenter colonoscopy survey. *Gastrointest Endosc* 2007, 65:1015–1022
 77. LEUNG WK, HO KY, KIM WH, LAU JY, ONG E, HILMI I ET AL. Colorectal neoplasia in Asia: A multicenter colonoscopy survey in symptomatic patients. *Gastrointest Endosc* 2006, 64:751–759
 78. LIOU JM, LIN JT, HUANG SP, CHIU HM, WANG HP, LEE YC ET AL. Screening for colorectal cancer in average-risk Chinese population using a mixed strategy with sigmoidoscopy and colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 2007, 50:630–640
 79. SAMOWITZ WS, SWEENEY C, HERRICK J, ALBERTSEN H, LEVIN TR, MURTAUGH MA ET AL. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005, 65:6063–6069
 80. RABENECK L, DAVILA JA, EL-SERAG HB. Is there a true “shift” to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1400–1409
 81. 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, 131:1400–1407
 82. MÄKINEN MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007, 50:131–150
 83. KAMPMAN E. A first-degree relative with colorectal cancer: What are we missing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16:1–3
 84. SNOVER DC. Serrated polyps of the large intestine. *Semin Diagn Pathol* 2005, 22:301–308
 85. WALLACE K, GRAU MV, AHNEN D, SNOVER DC, ROBERTSON DJ, MAHNKE D ET AL. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:2310–2317
 86. 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, 362:1795–1803
 87. LIEBERMAN D, NADEL M, SMITH RA, ATKIN W, DUGGIRALA SB, FLETCHER R ET AL. Standardized colonoscopy reporting and data system: Report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007, 65:757–766
 88. SINGH H, DEMERS AA, XUE L, TURNER D, BERNSTEIN CN. Time trends in colon cancer incidence and distribution and lower gastrointestinal endoscopy utilization in Manitoba. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:1249–1256
 89. KHALID O, RADAIDEH S, CUMMINGS OW, O'BRIEN MJ, GOLDBLUM JR, REX DK. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 2009, 15:3767–3770
 90. KAHI CJ, HEWETT DG, NORTON DL, ECKERT GJ, REX DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9:42–46
 91. HÖRKKÖ TT, MÄKINEN MJ. Colorectal proliferation and apoptosis in serrated versus conventional adenoma-carcinoma pathway: Growth, progression and survival. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38:1241–1248
 92. OONO Y, FU K, NAKAMURA H, IRIGUCHI Y, YAMAMURA A, TOMINO Y ET AL. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci* 2009, 54:906–909
 93. YAMAUCHI T, WATANABE M, HASEGAWA H, YAMAMOTO S, ENDOT, KABESHIMA Y ET AL. Serrated adenoma developing into advanced colon cancer in 2 years. *J Gastroenterol* 2002, 37:467–470
 94. SEDJO RL, BYERST, BARRERA E Jr, COHEN C, FONTHAM ET, NEWMAN LA ET AL. A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to decrease cancer incidence by 25% between 1992 and 2015. *CA Cancer J Clin* 2007, 57:326–340
 95. RIM SH, SEEFF L, AHMED F, KING JB, COUGHLIN SS. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999–2004: An updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009, 115:1967–1976
 96. MUNROE CA, LEE P, COPLAND A, WU KK, KALTENBACH T, SOETIKNO RM ET AL. A tandem colonoscopy study of adenoma miss rates during endoscopic training: A venture into uncharted territory. *Gastrointest Endosc* 2012, 75:561–567
 97. VAN RIJN JC, REITSMA JB, STOKER J, BOSSUYT PM, VAN DEVENTER SJ, DEKKER E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:343–350
 98. HAMILTON SR. Origin of colorectal cancers in hyperplastic polyps and serrated adenomas: Another truism bites the dust. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1282–1283
 99. REX DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000, 51:33–36
 100. DE WIJKERSLOOTH TR, STOOP EM, BOSSUYT PM, TYTGAT KM, DEES J, MATHUS-VLIEGEN EM ET AL. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 2013, 7:617–623
 101. REX DK, PETRINI JL, BARON TH, CHAK A, COHEN J, DEAL SE ET AL. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006, 63(Suppl 4):S16–S28
 102. ROSTOM A, JOLICOEUR E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:482–486
 103. RASTOGI A, EARLY DS, GUPTA N, BANSAL A, SINGH V, ANSSTAS M ET AL. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc* 2011, 74:593–602
 104. HEWETT DG, REX DK. Cap-fitted colonoscopy: A randomized, tandem colonoscopy study of adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2010, 72:775–781
 105. LAMBERT R, KUDO SE, VIETH M, ALLEN JI, FUJII H, FUJII ET AL. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009, 70:1182–1199
 106. TUNG SY, WU CS, SU MY. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2628–2632
 107. KUDO S, TAMURA S, NAKAJIMA T, YAMANO H, KUSAKA H, WATANABE H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996, 44:8–14

108. DINESEN L, CHUA TJ, KAFFES AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2012, 75:604–611
109. BURKE CA, CHOURE AG, SANAKA MR, LOPEZ R. A comparison of high-definition versus conventional colonoscopes for polyp detection. *Dig Dis Sci* 2010, 55:1716–1720
110. 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, 105:2656–2664
111. REX DK, JOHNSON DA, ANDERSON JC, SCHOENFELD PS, BURKE CA, INADOMI JM ET AL. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:739–750
112. HASEGAWA S, MITSUYAMA K, KAWANO H, ARITA K, MAEYAMA Y, AKAGI Y ET AL. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. *Oncol Lett* 2011, 2:785–789
113. LEGGETT B, WHITEHALL V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010, 138:2088–2100
114. FROELICH F, WIETLISBACH V, GONVERS JJ, BURNAND B, VADER JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005, 61:378–384
115. LADABAUM U, FIORITTO A, MITANI A, DESAI M, KIM JP, REX DK ET AL. Real-time optical biopsy of colon polyps with narrow band imaging in community practice does not yet meet key thresholds for clinical decisions. *Gastroenterology* 2013, 144:81–91
116. DEENADAYALU VP, REX DK. Colon polyp retrieval after cold snaring. *Gastrointest Endosc* 2005, 62:253–256
117. UNO Y, OBARA K, ZHENG P, MIURA S, ODAGIRI A, SAKAMOTO J ET AL. Cold snare excision is a safe method for diminutive colorectal polyps. *Tohoku J Exp Med* 1997, 183:243–249
118. SOETIKNO RM, GOTODA T, NAKANISHI Y, SOEHENDRA N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003, 57:567–579
119. ASGE TECHNOLOGY COMMITTEE, KANTSEVOY SV, ADLER DG, CONWAY JD, DIEHL DL, FARRAYE FA ET AL. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008, 68:11–18
120. CHUNG SM, CHEN YT, PANCZYKOWSKI A, SCHAMBERG N, KLIMSTRA DS, YANTISS RK. Serrated polyps with “intermediate features” of sessile serrated polyp and microvesicular hyperplastic polyp: A practical approach to the classification of nondysplastic serrated polyps. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:407–412

Corresponding author:

N. Sfougkatakis, Department of Gastroenterology, “Hippokratia” General Hospital of Athens, 114 Vassilissis Sophias Ave., 3rd Floor, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: nsfoug@hotmail.com

.....