

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 10. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Nielsen J. Psykiatrisk speciallægepraksis. Ugeskr Læger 1980;142:1771-8.
- Rasmussen C. Psykiatrisk fuldtidspraksis i Odense. Ugeskr Læger 1976;138:3292-7.
- Rasmussen C. Psykiatrisk praksis. 10 år i tal. Ugeskr Læger 1986;148:1114-7.
- Weibel EK. Psykoterapeutisk orienteret psykiatrisk speciallægepraksis. Ugeskr Læger 1983;145:1885-92.
- Rasmussen C. Psykiatrisk praksis. Opgørelse fra Fyn 1980-82. Ugeskr Læger 1985;147:2189-291.
- Meidahl B, Mahneke T, Rosenbaum B et al. Distriktspsykiatri. Ugeskr Læger 1989;151:1038-43.
- Knudsen HC, Krasnik A, Jessen-Petersen B et al. Patients in the care of private psychiatric practitioners. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1992;27:156-60.
- Olsson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in office-based psychiatric practice. AM J Psychiatr 1999;156:451-7.
- Olsson M, Marcus SC, Pincus HA et al. Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. Arch Gen Psychiatry 1998;55:310-6.
- Berger J. Private practice: The first five years. Can J Psychiatry 1985;30:566-72.
- Rouillon F. Enquête épidémiologique des troubles psychiatriques en consultation spécialisée. L'Encéphale 1992;18:525-35.
- Munk-Jørgensen P, Thimber J, Gormsen K. Monitoring of activities in Danish office based psychiatry. Nord J Psychiatry 2000;54:183-7.
- Sygeskringens Forhandlingsudvalg (SFU) og Foreningen af Speciallæger (FAS): Modernisering af specialt psykiatri. København: Amdradsforeningen, 2003.
- Munk-Jørgensen P. Forekomst af psykisk sygdomme. I: Poulsen HD, Munk-Jørgensen P, Bolwig TG, red. Psykiatri – en grundbog. 2. udgave. København: Munksgaard, 2004.
- Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Register. Dan Med Bull 1997;44:82-4.
- Munk-Jørgensen P, Mortensen M. Det Psykiatriske Centrale Forskningsregisters rolle i udforskningen af psykiatriske folkesygdomme. Ugeskr Læger 2004;166:15-6.
- Byrne N, Regan C, Howard L. Administrative registers in psychiatric research: a systematic review of validity studies. Acta Psychiatr Scand 2005;112:409-14.
- Parker G. Register now: validity later. Acta Psychiatr Scand 2005;112:407-8.

## Serrate, hyperplastiske – og hyperplasilignende, kolorektale polypper

Stud.med. Mille Brunbjerg Folker, overlæge Inge T. Bernstein & professor Susanne Holck

H:S Hvidovre Hospital, Patologiafdelingen og HNPCC-Registret, Gastroenheden

### Resume

Den hyperplastiske kolorektale polypp betragtes generelt som et betydningsløst fund. Nyere forskning har imidlertid henledt opmærksomheden på eksistensen af varianter af hyperplastisk polypp, der har et malignt potentiale. Nogle opererer med betegnelsen *advanced* serrat polypp, der omfatter blandet hyperplastisk/adenomatøs polypp, serrat adenom og sessil serrat polypp til forskel fra den traditionelle hyperplastiske polypp (THP). Dysplastisk epitel er per definition en komponent i blandet hyperplastisk/adenomatøs polypp og serrat adenom. Den kliniske implikation følger derfor retningslinjer for det konventionelle adenom. Den sessile serrate polypp er uden dysplasi og har cytologisk mere lighed med THP, hvorimod opbygningen er mere lig det serrate adenoms. Af denne grund er den optimale håndtering af patienter med sessile serrate polypper vanskelig at definere, men såfremt polypperne er store og højresidige, bør kontrol af patienter overvejes. De små THP'er, der ofte er venstresidige, skal derimod generelt ikke give anledning til kontrol eller yderligere udredning; men konsekvensen af et sådant fund vil være afhængigt af den kolorektale morfologi i øvrigt. Afdækning af histologiske detaljer, der har klinisk signifikans og kan inkorporeres i den daglige rutinediagnostik af serrate kolorektale polypper, vil kræve omfattende undersøgelser, inklusive interobserverstudier.

### Metode

Litteraturen er udvalgt på baggrund af søgning i PubMed med følgende søgeord: *hyperplastic colorectal polyp*, *serrated polyp*, *serrated adenoma*, *sessile serrated polyp/adenoma*, og artiklernes referencelister er manuelt gennemgået.

### Introduktion

Epitelial hyperplasi er den hyppigste årsag til polyppdannelse i colon og rectum. Den hyperplastiske polypp (HP), beskrevet i 1926 [1], udvikles i langt de fleste tilfælde i rectum og sigmoideum; ifølge større serier drejer det sig om ca. 90% af alle HP [2]. Prævalensen stiger med alderen og er ca. 30% hos asymptomatiske personer >50 år. HP betragtes generelt som et betydningsløst fund uden neoplastisk potentiale. Specielt i de senere år er patologer imidlertid blevet opmærksom på eksistensen af flere varianter af HP, både morfologisk og molekylærbiologisk. Det mulige neoplastiske potentiale af nogle af disse varianter [3-5] og den hermed mulige eksistens af et biologisk kontinuum, der omfatter både hyperplasi og adenomatøs væv [4] kan opfattes som et paradigmeskift, der naturligt har øget interessen for disse polypper. Der foreligger en række observationer, der understøtter dette. Der er således i områder af HP påvist dysplastiske foci [4] samt ekspresion af CEA [6, 7] og i nogle tilfælde genetisk instabilitet og genetiske mutationer [8-10]. Specielt relationen til det sporadiske, mikrosatellit-instabile kolorektale karcinom er diskuteret [11-13]. Således har fokus været rettet mod den såkaldte *serrate pathway* [8, 9], der indikerer morfologisk progression

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

fra visse typer af HP til det sporadiske mikrosatellit-instabile kolorektale karcinom via den sessile serrate polyp [14, 15] og det serrate adenom [2, 9, 15-18]. Forskelle, både morfologisk, genetisk og biologisk, mellem denne *pathway* og den veletablerede adenom-karcinom-sekvens har været fremhævet. Det er tillige bemærkelsesværdigt, at de såkaldte aberrante kryptofoci, der antages at repræsentere den tidligste præneoplastiske forandring i den kolorektale mucosa, i nogle tilfælde er beklædt med et hyperplastisk epitel [19]. Molekylærbiologisk er disse polypper ofte karakteriseret ved mutation af proto-onkogene BRAF eller K-ras der begge er fundet at være associeret med reduceret apoptose, hvilket sandsynligvis er et nøglefund i udviklingen af den serrate morfologi.

Der er således grund til at betragte de patogenetiske forhold og nøje gennemgå morfologien af kolorektale polypper, der hidtil samlet er grupperet under diagnosen HP i bestræbelse på at afdække mønstre, der indikerer præneoplasi. I det følgende gennemgås det histologiske billede af den traditionelle HP (THP) med fokus på dennes undertyper tillige med andre serrate kolorektale polypper, tidligere rubriceret som HP, der histologisk set i varierende grad bærer træk af både HP og adenom og således indtager en intermediær position i dette spektrum af serrate polypper (Tabel 1).

### Den traditionelle hyperplastiske polyp og dens varianter

THP er oftest  $\leq 5$  mm i diameter og fremtræder makroskopisk som en hvidlig, glat, dugdråbelignende nodulus. Det histologiske nøglefund er den serrate/savtakkeede profil af superficielle dele af krypterne. Tillige ses såkaldt *tufting* af overfladeepitel, hvilket kan tolkes som en superficiel manifestation af »serration« [16]. De mest profunde dele af krypterne udviser derimod kun beskeden eller ingen »serration« i modsætning til, hvad der ses ved de *advanced* serrate polypper (se nedenfor).

I et nyligt publiceret arbejde om HP har *Torlakovic et al* [14] subklassificeret disse små HP'er, der oftest er venstresidige, i

tre undertyper (*vesicular*, *gobletcell-rich* og *mucin-depleted*) på basis af mikroskopiske karakteristika af det cytoplasmatiske slim i kombination med molekylærbiologiske fund.

Den vesikulære (*vesicular*) variant er antagelig den hyppigste blandt venstresidige HP'er, men også den lettest genkendelige og modsvarer således prototypen på HP [14]. Det histologiske billede præges af en reduktion i antallet af bægerepitelceller i forhold til den normale colons mucosa. I epitelets cytoplasma ses multiple små slimdråber (Figur 1).

Den vesikulære type af THP er fundet beslægtet med den sessile serrate polyp (se nedenfor), idet histologiske overgange imellem disse typer af serrate polypper forekommer. Desuden udviser begge polyptyper undertiden BRAF-mutation og DNA-abnormiteter [9, 15], et fund, der primært er gældende for de højresidige polypper [20].

Som navnet angiver, præges den bægerepitelcellerige (*gobletcell-rich*) HP af en øget forekomst af bægerepitelceller i overfladen og i de ofte forlængede krypter. Den savtakkeede profil er derimod mindre fremtrædende. K-ras-mutation forekommer ofte, hvorimod DNA-metylering er usædvanlig [15]. Denne HP-variant er generelt mindre end den vesikulære type og er den mest underdiagnosticerede af de tre THP-typer.

I sjældne tilfælde opbygges HP af slimfattige celler (*mucin-depleted*) med tab af slim og bægerepitelceller. Denne variant synes at være begrænset til venstre side af colon og rectum [14]. Denne sjældne variant er endnu ikke karakteriseret molekylærbiologisk.

### Advanced serrated polyp

Under samlebetegnelsen *advanced serrated polyp* (ASP) [21], omtales følgende tre typer af kolorektale polypper med serrat struktur: serrat adenom (SA), blandet polyp (BP) og den nyligt beskrevne sessile serrate polyp (SSP). Sidstnævnte betegnes af nogle som en serrat polyp (SP) med abnorm proliferation [15] eller sessil serrat adenom. Disse polypper blev tidligere undertiden klassificeret som HP [2]. Ud over histologiske detaljer, der omtales nedenfor, afviger ASP fra THP mht. lokalisation, der oftere er højresidig, og mht. størrelsen, der oftere er  $>5$  mm.

BP, som det er blevet fremhævet af *Longacre & Fenoglio* [2], omfatter separate zoner af hyperplastisk væv (THP eller SSP) [18] og adenomatøst væv (konventionelt eller SA) og er muligvis i nogle tilfælde et kollisionsfænomen. I betragtning af den høje prævalens af både THP og konventionelt adenom er dette ikke uventet. Hertil kommer, at incidensen af adenomer er øget ved forekomst af HP [22]. Alternativt er den ene komponent udviklet i eller induceret af den anden komponent. Der kan således dels foreligge en adenomatøs udvikling i HP, der således må opfattes som præneoplastisk, dels en situation hvor prolifererende adenomatøst væv påvirker omgivende mucosa, der reagerer med hyperplastisk vækst.

Eksistensen af BP blev belyst allerede i 1980 [23] i et retro-

Tabel 1. Oversigt over den for tiden anbefalede nomenklatur for de serrate, hyperplastiske og hyperplasilignende, kolorektale polypper.

Nomenklatur	Histologiske nøglefund
Traditionel hyperplastisk polyp (THP)	Savtakket/serrat profil af den superficielle del af krypter. Ingen dysplasi. Undertyper: vesikulær, bægerepitelcellerig og slimfattig
<i>Advanced serrated polyp</i> (ASP)	
Serrat adenom (SA)	Savtakket profil af krypter. Epitelets cytoplasma ofte eosinofilt. Epitelet dysplastisk
Sessil serrat polyp (SSP)	Savtakket struktur med involvering af den dybe del af krypter. Ingen dysplasi. Synonymer: sessil serrat adenom, serrat polyp med abnorm proliferation
Blandet polyp (BP)	Polyp, der omfatter separate komponenter af THP/SSP og SA/konventionelt adenom

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

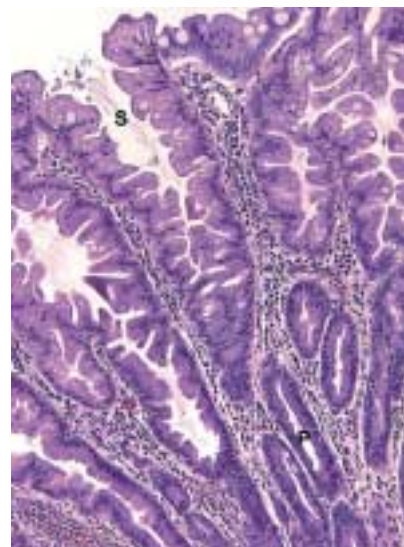
spektivt studie omfattende 171 polypper, initialt klassificeret som HP. 13% af disse havde tillige en adenomatøs komponent, et fund, der dog ikke blev tillagt speciel signifikans. Lignende morfologiske iagttagelser er beskrevet i flere arbejder [5, 6, 24, 25]. Ifølge nye studier er de fleste BP imidlertid opbygget af SSP med overgang i adenom, konventionelt eller serrat [26].

Betegnelsen *serrat adenom* (SA) blev introduceret i 1990 [2] af *Longacre & Fenoglio*, der fremhævede, at den neoplastiske mucosa kan have en serrat profil, en observation, der dog allerede var antydnet få år tidligere [25]. Denne konfiguration præger således både THP og SA, men er oftest yderligere accentueret og kompleks ved SA med involvering af dybe dele af krypterne, der tillige kan være dilaterede, forgrenede og horisontalt orienterede. Til forskel fra THP ses neoplastisk kernemorfologi, og epitelets cytoplasma kan fremtræde mere eosinofilt (**Figur 2**). Fravær af endokrine celler hører med til billedet. Nogle forfattere fremhæver en inkomplet mucinøs uddifferentiering [16], andre rapporterer derimod om høj slimproduktion [27]. Det morfologiske spektrum er bredt, varierende fra polypper, der er klart neoplastiske, til polypper, der er vanskelige at differentiere fra THP [14]. Selvom morfologisk lighed med normal tyndtarmslimhinde har været omtalt [4]. Grænsen dels over for det konventionelle adenom, især det tubulovilløse adenom, dels, i tilfælde af beskeden dysplasi, over for THP, kan således være vanskelig at definere. Der har endog været sat spørgsmål ved det betimelige i at differentiere mellem neoplastisk og nonneoplastisk serrat polyp [28]. Diagnosen SA accepteres af nogle grupper, såfremt mindst 20% af det undersøgte polypområde udviser ovennævnte morfologi [16], mens andre har sat grænsen ved 50% [29]. Af disse grunde varierer den rapporterede forekomst af SA. Blandt kolorektale adenomer angives SA at udgøre fra 1,3 til 6% [29, 30]. Der foreligger flere molekylærbiologiske studier af SA [9, 15, 17]. Mutation af protooncogenet BRAF samt DNA-hypermetylering, medførende mikrosatellit-instabilitet, ses ofte. Mutation af protooncogenet K-ras er rapporteret at forekomme med vekslende incidens [15, 17]. I modsætning til forholdene ved konventionelt adenom er APC og beta-catenin-mutationer derimod usædvanlige [31].

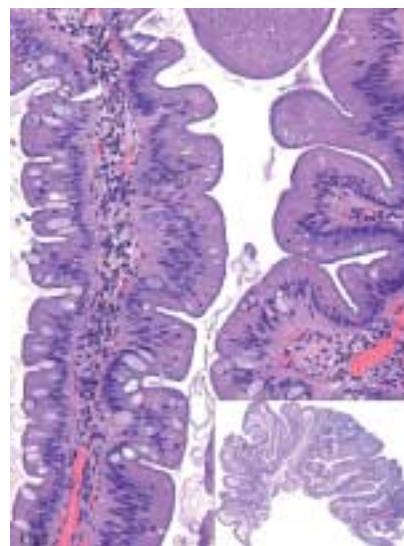
Senest er SSP afgrænset fra THP [14]. En række morfologiske fund karakteriserer denne polyp, bl.a. accentueret savtakket profil af krypter med involvering af de dybe dele af disse (**Figur 3**), øget epitel/stromaratio og høj slimproduktion. Rent histologisk er denne polyp nærmere beslægtet med THP end med SA, og det er fortsat uafklaret, om SSP er fundamentalt forskellig fra HP [32]. Det kan derfor ikke undre, at denne polyp længe blev grupperet med HP. Polyppen placeres undertiden i en gråzone mellem THP og SA [14] som udtryk for vanskeligheder med at placere læsionen i en patogenetisk sammenhæng. Molekylærbiologisk ses ofte BRAF-mutation [15] og DNA-metylering [14].

I et nyligt publiceret studie baseret på 1.436 kolorektale polypper opfyldte 2% kriterierne for SSP [33]. Polyppen ud-

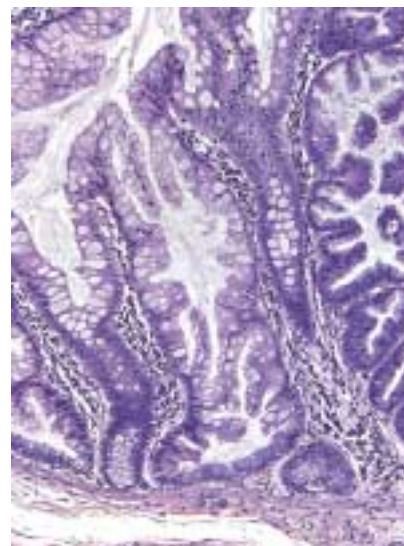
**Figur 1.** Hyperplastisk polyp (HP) af vesikulær undertype. Den superficielle del af krypterne (s) har savtakket profil og beklædes af et epitel, i hvis cytoplasma der ses små vakuoler, mens antallet af bæger-epitelceller er reduceret. Bemærk en aftagende kryptdiameter og fravær af »serration« svarende til den dybe del af krypterne (p).



**Figur 2.** Udsnit af serrat adenom (SA) omfattende dele af et par serrate krypter (nederst til højre) i hele dens udstrækning, udvisende et villøst præg. I modsætning til den sessile serrate polyp (SSP) er epitelet dysplastisk med centralt placerede ovale kerner arrangeret i flere rader, mængden af slim er reduceret, og cytoplasmaet er eosinofilt.



**Figur 3.** Udsnit af serrat polyp (SP), der centralt omfatter krypt med prominente savtakket struktur i hele dennes udstrækning inklusive den profunde del, og betydelig slimproduktion svarende til en sessil serrat polyp (SSP) og (yderst til højre) en zone af serrat adenom. I dette tilfælde indgår SSP således i en blandet polyp (BP)





## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

gjorde en større del af højresidige end venstresidige polypper og er den polytype, der synes at være mest tilbøjelig til at udvikles i højre side af colon [32]. Dette forhold er med til at underbygge hypotesen om den *serrate pathway*, der indebærer, at mikrosatellit-instabil kolorektal cancer udvikles primært via specielt SSP [11, 14, 18, 33].

**Hyperplastisk polyp som led i polyposetilstande**

HP indgår i flere polyposetilstande, hvilket underbygges af genetiske studier. Velkendt er forekomsten af multiple små THP'er i rectum og sigmoideum, ikke sjældent koncentreret omkring et karcinom. Molekylærbiologisk udviser disse polypper undertiden K-ras-mutation [34].

Hyperplastisk polypose, karakteriseret ved multiple HP i pankolisk lokalisation og/eller store, højresidige HP'er, blev beskrevet i 1980 [35]. I flere undersøgelser har man påvist en familiær ophobning af denne tilstand, der øger risikoen for kolorektal cancerudvikling. De fleste patienter med hyperplastisk polypose, der får karcinom, har polypper opbygget af både hyperplastisk og adenomatøst væv. Ud over THP ses således ofte tillige adenomer, der kan være konventionelle, nonserrate eller serrate [36], specielt synes SSP at være en hyppig komponent.

**Hyperplastisk polyp og hereditær nonpolypose kolorektal cancer**

Resultaterne af nyere undersøgelser har underbygget den hypotese, at HP kan være forstadie til det sporadiske kolorektale karcinom, der udviser mikrosatellit-instabilitet. Det er derfor naturligt tillige at undersøge for en eventuel association mellem HP og hereditær nonpolypose kolorektal cancer (HNPCC) [3], hvor kolorektalt karcinom ofte udviser mikrosatellit-instabilitet og manglende ekspresion af *mismatch repair* (MMR)-proteiner. *Iino et al* [37] påviste mikrosatellit-instabilitet i to ud af 17 HP'er fra HNPCC-patienter, og *Jass et al* [38] påviste kontinuitet mellem HP, adenom og karcinom hos en HNPCC-patient. Et større systematisk studie har imidlertid ikke kunnet bekræfte en sådan sammenhæng [39]. Således udviste samtlige 90 HP'er fra 40 HNPCC-suspekterede personer normal ekspresion af MMR-proteiner ved immunhistokemisk analyse [39].

**Klinisk konsekvens**

Mens størstedelen af HP'erne stadig må opfattes som klinisk betydningsløse, bør patienter med multiple THP'er kontrolleres med koloskopi. Der foreligger imidlertid ikke præcise retningslinjer for kontrolhyppigheden. Ligeledes kan fundet af selv enkelte THP, specielt af vesikulær type lokaliseret i højre side af colon, hos patienter, der tillige har ASP, være betydningsfuldt. I overensstemmelse hermed synes både histologiske karakteristika og lokalisation at korrelere med mønstret af genetiske abnormiteter [20]. Den eksisterende viden muliggør imidlertid ikke udfærdigelse af rekommandationer for hånd-

tering af sådanne patienter, men patienter med BP og SA, der definitions-mæssigt er dysplastiske, bør følges. Disse patienter tilbydes generelt et kontrolprogram, der svarer til principperne for konventionelle adenomer. Nye undersøgelser tyder imidlertid på, at vækstraten for SA er højere end for det konventionelle adenom [40]. Størst usikkerhed hersker der vedrørende SSP. Den anbefalede patologirapportering og kliniske implikationer af solitær SSP er divergerende. *Torlakovic et al* [14] anvender diagnosen i rutinediagnostikken og tilråder kontrol, men betoner samtidig, at sikker diagnose kræver optimal orientering af vævet. Er dette ikke tilfældet, kan den pragmatiske patologi rapportering blive »SP«, suppleret med en bemærkning om at polyppens størrelse vil have indflydelse på den anbefalede håndtering af patienten. *Torlakovic et al* [14] satte denne grænse ved 10 mm. Andre undgår brugen af diagnosen SSP i den daglige rutine, men vil dog gøre opmærksom på det maligne potentiale af højresidige polypper med ovennævnte morfologi [33]. Muligheden for kontrolendoskopi eller endog kirurgisk resektion efter inkomplet endoskopisk excision af et højresidigt SSP har været overvejet. Venstresidige SSP'er er vanligvis små, og malign udvikling er ifølge den eksisterende litteratur exceptionel.

**Konklusion**

I lighed med så mange andre områder inden for diagnostisk patologi, møder vi også inden for den histologiske klassifikation af kolorektale polypper nye udfordringer. Således har nyere studier vist, at en lille del af de polypper, der tidligere blev rubriceret under diagnosen HP udviser afvigende morfologiske træk, der kombineret med molekylærbiologiske og cellekinetiske observationer har skabt grundlag for betegnelsen ASP, der omfatter BP, SA og senest SSP. Den kliniske signifikans af sådanne polypper, der ifølge flere studier oftere er store og proksimalt lokaliserede, er ikke sikkert kendt, men kontrol bør overvejes også ved fravær af en oplagt dysplastisk komponent, idet relationen til kolorektalt karcinom, specielt det sporadiske mikrosatellit-instabile, synes at være etableret. Denne association synes at være mest overbevisende for SSP, men i vurderingen af risiko for progression til karcinom skal der ud over den morfologiske fænotype tillige indgå registrering af antallet af polypper, størrelse og lokalisation. I hvilket omfang histologiske detaljer af SP'er kan registreres i den daglige diagnostik, og hvilken relevans det evt. ville have, er uafklaret. Belysning af sådanne spørgsmål vil kræve omfattende undersøgelser, inklusive interobservatørstudier.

Korrespondance: *Susanne Holck*, Afsnit 134, Patologifdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: [Susanne.Holck@hh.hosp.dk](mailto:Susanne.Holck@hh.hosp.dk)

Antaget: 24. februar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Schmieden V, Westhaus H. Zur Klinik und Pathologie der Dickdarmpolyphen und deren klinischen und pathologisch-anatomischen Beziehungen zum Dickdarm-Karzinom. *Dtsch Z Chir* 1926;202:1-125.

2. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CF. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-37.
3. Fenoglio-Preiser C. When is a hyperplastic polyp not a hyperplastic polyp? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1001-3.
4. Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum. *Current diagnostic Pathol* 2002;8:42-49.
5. Teoh HH, Delahunt B, Isbister WH. Dysplastic and malignant areas in hyperplastic polyps of the large intestine. *Pathology* 1989;21:138-42.
6. Gebbers J-O, Laissue JA. Mixed hyperplastic and neoplastic polyp of the colon. *Virchows Archiv A* 1986;410:189-94.
7. Jass JR, Filipe MI, Abbas S et al. A morphologic and histochemical study of metaplastic polyps of the colorectum. *Cancer* 1984;53:510-5.
8. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL. The serrated neoplasia pathway. *Pathology* 2002;34:548-55.
9. Iino H, Jass JR, Simms LA. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol* 1999;52:5-9.
10. Otori K, Oda Y, Sugiyama K et al. High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut* 1997;40:660-3.
11. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E et al. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;119:1-19.
12. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307-13.
13. Jass JR, Young J, Leggett BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000;37:295-301.
14. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
15. 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.
16. Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ et al. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003;16:417-23.
17. Chan TL, Zhao W, Leung SY et al. BRAF and K-ras mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003;63:4878-81.
18. Oh K, Redston M, Odze RD. Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon. *Hum Pathol* 2005;36:101-11.
19. Di Gregorio C, Losi L, Fante R et al. Histology of aberrant crypt foci in the human colon. *Histopathol* 1997;30:328-34.
20. O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL et al. Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am J Surg Pathol* 2004;28:423-34.
21. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathol* 2005;47:32-40.
22. Ansher AF, Lewis JH, Fleischer DE et al. Hyperplastic colonic polyps as a marker for adenomatous colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 1989;84:113-7.
23. Estrada RG, Spjut HJ. Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol*. 1980;4:127-33.
24. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum* 1979;22:152-6.
25. Urbanski SJ, Marcon N, Kossakowska AE et al. Mixed hyperplastic adenomatous polyps – an underdiagnosed entity. *Am J Surg Pathol* 1984;8:551-6.
26. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C et al. Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005;124:380-91.
27. Mäkinen MJ, Georg SMC, Jernvall P et al. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma – prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286-94.
28. Jass JR, Iino H, Ruszkiewicz A et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000;47:43-9.
29. Rubio CA. Colorectal adenomas: time for reappraisal. *Pathol Res Pract* 2002;198:615-20.
30. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M et al. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999;52:513-6.
31. Sawyer EJ, Cerar A, Hanby AM et al. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum. *Gut* 2002;51:200-6.
32. Baker K, Zhang Y, Jin C, et al. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? *J Clin Pathol* 2004;57:1089-93.
33. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004;57:682-6.
34. Rashid A, Houlihan PS, Booker S et al. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterol* 2000;119:323-32.
35. Williams GT, Arthur JF, Bussey HJR et al. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathol* 1980;4:155-70.
36. Leggett BA, Devereaux B, Biden K et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177-84.
37. Iino H, Simms L, Young J et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000;47:37-42.
38. Jass JR, Cottier DS, Pokos V et al. Mixed epithelial polyps in association with hereditary non-polyposis colorectal cancer providing an alternate pathway of cancer histogenesis. *Pathology* 1997;29:28-33.
39. Rijcken FEM, van der Sluis T, Hollema H et al. Hyperplastic polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2306-11.
40. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, et al. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123:349-

## Hyperplastisk kolorektal polypose

Reservelæge Signe H. de Neergaard, overlæge Inge T. Bernstein & professor Susanne Holck

Amager Hospital, Kirurgisk Afdeling, og  
H:S Hvidovre Hospital, HNPCC-registret, Gastroenheden og  
Patologifdelingen

Den hyperplastiske kolorektale polyp har i mange år været opfattet som nonneoplastisk. De senere års forskning har imidlertid stillet spørgsmål ved denne opfattelse. Der foreligger således en række morfologiske og molekylærbiologiske

holdepunkter for eksistensen af en aggressiv hyperplastisk polyp (HP). Den øgede risiko for udvikling af kolorektal cancer (KRC) hos patienter med multiple HP, som det ses ved hyperplastisk polypose (HPP) er således med til at dokumentere denne association mellem nogle HP og KRC. Ud over den traditionelle HP, der oftest er dominerende, kan HPP også omfatte den nyligt beskrevne sessile serrate polyp (SSP), der bl.a. er karakteriseret ved sværere kryptændringer, men er uden påviselig dysplasi, samt det serrate adenom (SA) [1]. Ikke sjældent ses tillige enkelte konventionelle adenomer (KA). Betegnelsen hyperplastisk adenomatøs polyposesyndrom har derfor været foreslået [2]. HPP er sjældent beskrevet, men er