

TRABAJOS ORIGINALES

Elaboración de un índice individual del riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas metacrónicas en el cáncer colorrectal reseado

Ana Borda¹, José María Martínez-Peñuela², Fernando Borda¹, Miquel Muñoz-Navas³,
Francisco Javier Jiménez¹ y Cristina Carretero³

Servicios de ¹Aparato Digestivo y ²Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra (A).
³Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

RESUMEN

Objetivo: identificar posibles factores de riesgo para desarrollar lesiones metacrónicas en el cáncer colorrectal, elaborando un índice pronóstico individual del riesgo.

Material y métodos: revisamos 382 cánceres colorrectales reseados. Comparamos la diferente incidencia de lesiones metacrónicas en 40 variables referentes al paciente y a las lesiones neoplásicas iniciales. Con aquellas que mostraron diferencias significativas en el análisis estadístico multivariable, elaboramos un índice individual de riesgo, clasificando los pacientes en 3 grupos de riesgo de metacronicidad.

Resultados: las variables con valor pronóstico para la metacronicidad fueron: localización distal del cáncer: OR = 2,30 IC 95% (1,03-5,13); consumo de alcohol: OR = 2,20 IC 95% (1,08-4,48); presencia de adenoma sincrónico único: OR = 2,47 IC 95% (1,03-4,48) o múltiple: OR = 4,26 IC 95% (1,78-10,17) y adenoma avanzado: OR = 2,91 IC 95% (1,52-12,60). La expresión tisular de MUC-5 en el tumor mostró valor protector: OR = 0,23 IC 95% (0,08-0,66). Con estas variables se elaboró un índice pronóstico para el desarrollo de lesiones metacrónicas, clasificando a los individuos en tres grupos de riesgo, con un poder de discriminación de $p < 0,000001$. El índice mostró una sensibilidad de 75,32%, especificidad = 84,21%, valor predictivo positivo = 75,34%, negativo = 92,31%, con una precisión diagnóstica = 80,75%.

Conclusiones: la identificación de variables de riesgo para desarrollar lesiones metacrónicas permitió calcular, desde la cirugía, un índice pronóstico individual, clasificando los pacientes en 3 grupos de riesgo. Los grupos de alto y bajo riesgo registraron una aceptable especificidad y precisión para el pronóstico de lesiones metacrónicas, destacando el elevado poder predictivo negativo de nuestra clasificación, que aconsejaría un diferente seguimiento endoscópico.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Seguimiento. Lesiones metacrónicas.

ABSTRACT

Aim: to identify possible risk factors for the development of metachronous lesions in colorectal cancer (CRC) which would allow to establish a post-surgical individual prognostic index.

Patients and methods: three hundred eighty-two surgically treated CRC were reviewed. We compared the incidence of metachronous lesions in 40 variables concerning patient clinical data and initial neoplastic findings. An individual risk index for metachronicity was drawn up including those variables which presented significant differences in multivariate logistic regression, dividing patients into three groups.

Results: variables with prognostic value for metachronicity were distal cancer location: OR= 2.30 (1.03-5.13), alcohol intake: OR = 2.20 (1.08-4.48), presence of synchronous adenomas: isolated: OR = 2.47 (1.03-4.48), multiple: OR = 4.26 (1.78-10.17), and presence of synchronous advanced adenoma: OR= 2.91 (1.52-12.60). Tumor MUC-5 expression proved to have a protective role: OR = 0.23 (0.08-0.66). An individual risk score was established considering these variables and patients could be classified into three groups, with a discrimination power for metachronicity of $p < 0.000001$. Classification in high and low risk groups had a sensitivity = 75.32%, specificity = 84.21%, positive predictive value = 75.34%, negative predictive value = 92.31% and global diagnostic accuracy = 80.75%.

Conclusions: the identification of risk factors for the development of metachronous lesions allow to calculate, at the time of surgical treatment, an individual prognostic index and to classify patients into three different risk groups. In high and low risk groups, both specificity and accuracy were acceptable for the prognosis of metachronous lesions, being remarkable the negative predictive power of our classification, which could become relevant when planning a different endoscopic follow up of these patients.

Key words: Colorectal cancer. Follow-up. Metachronous lesions.

Recibido: 10-11-2012
Aceptado: 13-03-2012

Correspondencia: Ana Borda. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra (A). c/ Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona, Navarra
e-mail: abordamartin@yahoo.es

Borda A, Martínez-Peñuela JM, Borda F, Muñoz-Navas M, Jiménez FJ, Carretero C. Elaboración de un índice individual del riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas metacrónicas en el cáncer colorrectal reseado. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 291-297.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) son esporádicos (1,2), no conociéndose suficientemente las causas que pudieran ocasionar el desarrollo de lesiones neoplásicas sincrónicas o metacrónicas (3,4). Estas lesiones multicéntricas pudieran ser debidas a mutaciones de genes relacionados con la apoptosis, proliferación celular y/o reparación del ADN (5), o con formas de cáncer hereditario colorrectal no polipósico de baja penetrancia (6). Finalmente, es posible que la multicentricidad tumoral sea debida a la interacción de múltiples factores, entre los que cabría incluir determinada predisposición, tanto personal como familiar, mecanismos ambientales y/o relacionados con las características morfológicas o inmunofenotípicas del tumor, aumentando así la probabilidad de desarrollar neoplasias en diferentes puntos del colon (7). Una vez efectuada la extirpación endoscópica de las posibles lesiones sincrónicas y la resección quirúrgica del tumor, la multicentricidad tumoral puede ocasionar el desarrollo de nuevas lesiones neoplásicas (8,9). Al igual que las lesiones sincrónicas, las metacrónicas serán en su mayor parte adenomas y con mucha menor frecuencia CCR.

Con respecto a los pacientes portadores de adenomas colorrectales, sin cáncer, contamos con diversas publicaciones sobre el riesgo de presentar lesiones metacrónicas tras la resección de los pólipos (10-14), aunque los resultados obtenidos son frecuentemente discordantes en cuanto a las variables dependientes del paciente y a las características del adenoma. Los estudios referentes a la identificación de posibles factores de riesgo para el desarrollo de lesiones metacrónicas en pacientes intervenidos de CCR son más escasos (8,13-16), incluyen un número limitado de variables en su análisis y también muestran conclusiones no concordantes. Adicionalmente, otros trabajos señalan al antecedente de CCR como uno de los posibles factores favorecedores del desarrollo de lesiones metacrónicas (17,18). Por ello, los pacientes con CCR pueden constituir "de entrada" una población con mayor riesgo de presentar lesiones metacrónicas, lo que probablemente supondría un factor de sesgo a la hora de valorar los resultados registrados en las series de pacientes con adenomas y sin tumor.

El estudio de posibles diferencias entre casos de CCR con y sin lesiones neoplásicas metacrónicas podría determinar una serie de factores de riesgo para el desarrollo de nuevas lesiones. Los pacientes que presentasen dichos factores constituirían un subgrupo de mayor riesgo y lógicamente precisarían un seguimiento más estrecho, para poder conseguir un diagnóstico más precoz de las nuevas lesiones.

En la actualidad, no hay un acuerdo sobre el control evolutivo más adecuado tras la resección del CCR, proponiéndose diferentes Guías Clínicas para su seguimiento (19-21). La identificación precoz de parámetros de riesgo para el desarrollo de metacronicidad sería útil para poder determinar subgrupos de pacientes con mayor o menor probabilidad de desarrollar nuevas lesiones, que precisasen un

seguimiento más o menos estricto tras la resección tumoral y la extirpación endoscópica de los pólipos (22).

MÉTODOS

Revisamos 382 pacientes con CCR, diagnosticados en dos hospitales de nuestra ciudad, durante el periodo enero de 1999-diciembre de 2003, mediante colonoscopia completa pre-, intra- o postoperatoria. El cáncer inicial y sus lesiones sincrónicas fueron reseçados con intención curativa y examinados por un único patólogo. Excluimos los casos de poliposis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal. Consideramos lesiones neoplásicas sincrónicas a la presencia de otro carcinoma colorrectal en el momento del diagnóstico o a la de pólipos adenomatosos tubulares, vellosos o adenomas serrados, no incluyendo a los pólipos hiperplásicos. Definimos como lesión metacrónica a la que se objetiva al menos 12 meses tras la resección y que, en el caso de los carcinomas, no asienta en la anastomosis quirúrgica (23).

El seguimiento se realizó mediante colonoscopias completas, excluyéndose los casos con evolución inferior a 12 meses. Los pacientes, o sus familiares en caso de fallecimiento del enfermo, contestaron una encuesta postal donde se completaban los datos clínicos y se solicitaba la autorización para ser valorados en el estudio.

Dividimos nuestra serie en dos grupos, según presentaran o no lesiones metacrónicas durante el seguimiento. Estudiamos las posibles diferencias entre ambos grupos, con respecto a los siguientes parámetros:

- *Características dependientes del paciente:* edad (< 60 o ≥ 60 años); índice de masa corporal (< 21; 21-24,9; 25-29,9 y ≥ 30); consumo de alcohol y tabaco (sí/no); consumo de aspirina durante al menos 1 año de seguimiento; antecedentes personales de: CCR, cualquier tipo de cáncer previo, adenomas colorrectales; antecedentes familiares de: cualquier cáncer en familiares de primer grado, de adenomas colorrectales, criterios de Amsterdam I y II (24,25), criterios de Bethesda revisados de 2004 (26).
- *Características de las lesiones neoplásicas iniciales:* presencia o no de cáncer sincrónico; localización del cáncer inicial; carácter obstructivo del cáncer inicial; tipo histológico del cáncer; grado de diferenciación; estadificación pTNM del tumor (27); presencia y localización de los adenomas sincrónicos; presencia o no de adenoma sincrónico avanzado.
- *Estudio inmunohistoquímico del cáncer colorrectal:* se analizó la tinción tisular mediante *tissue microarrays*, con los anticuerpos correspondientes, de distintos marcadores que han sido considerados como posiblemente relacionados con la agresividad en el CCR. Estos marcadores fueron: genes reparadores del ADN: MLH-1, MSH-2, MSH-6; genes supresores de tumores: p53; genes reguladores de la apoptosis: Bcl-2; marcadores epiteliales del citoesqueleto: citoqueratina 7 y 20; mucinas: MUC-1, MUC-2, MUC-5, MUC-6; antígenos tumorales: CEA; COX-2.

Tabla I. Variables significativas en el análisis multivariante para el desarrollo de lesiones metacrónicas

Variable	Beta	p	Odds ratio IC 95%
Localización distal del cáncer inicial	0,83	0,042	2,30 (1,03-5,13)
Consumo de alcohol	0,79	0,03	2,20 (1,08-4,48)
Adenoma sincrónico único	0,90	0,041	2,47 (1,03-4,48)
Adenoma sincrónico múltiple	1,45	0,001	4,26 (1,78-10,17)
Adenoma sincrónico avanzado	1,07	0,037	2,91(1,52-12,60)
Expresión de MUC-5	1,48	0,006	0,23 (0,08-0,66)

Se realizó un estudio estadístico univariante empleando los tests de Student y Mann Whitney para las variables cuantitativas y los de Chi cuadrado y Fisher para las cualitativas. Posteriormente se efectuó un análisis multivariante mediante regresión logística múltiple no condicional. Consideramos variable dependiente la presencia o no de lesiones metacrónicas e independientes a aquellas que en el estudio univariante mostraron una $p < 0,05$.

Elaboración del índice pronóstico individual

A partir de las variables del modelo resultante del análisis multivariable, elaboramos un índice pronóstico del riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas dividido en 3 categorías: riesgo bajo, medio y alto. El índice se calculó con el coeficiente beta del modelo de regresión logística correspondiente a cada variable, multiplicado por 1,5 y redondeado para obtener una puntuación sin decimales.

Posteriormente calculamos la puntuación de cada paciente, según el número de variables que presenta, de las incluidas en el índice pronóstico. Obtenida dicha puntuación, determinamos los puntos de corte más adecuados para estratificar los casos en tres grupos de riesgo para presentar lesiones metacrónicas. Para ello se consideraron todas las posibles agrupaciones, calculándose la capacidad de discriminación de cada una de ellas mediante el test de Chi cuadrado y seleccionando la que mostró una mayor significación estadística.

Analizamos la frecuencia de lesiones metacrónicas en el subgrupo de pacientes clasificados como de riesgo medio, comparándola con la del global de la serie.

Seguidamente determinamos, con su índice confianza al 95%, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión pronóstica para el desarrollo de lesiones metacrónicas, considerando al subgrupo de alto riesgo como test positivo y al de bajo riesgo como resultado negativo. El subgrupo de casos con riesgo medio se consideró como "resultado no concluyente" y no se incluyó en este análisis.

Tabla II. Puntuación del índice pronóstico

Variable	Puntuación
Localización del cáncer inicial	
Proximal	0
Distal	1
Consumo de alcohol	
No bebedor	0
Bebedor	1
Adenoma sincrónico	
Ninguno	0
Único	1
Múltiple	2
Adenoma sincrónico avanzado	
Ausente	0
Presente	2
Expresión de MUC-5	
No expresa	0
Expresa	-2

RESULTADOS

Estudiamos 382 pacientes con CCR resecado. En el momento del diagnóstico, registramos las siguientes lesiones neoplásicas sincrónicas: 28 carcinomas que suponen un 7,3% (26 cánceres dobles y 2 triples), todos ellos portadores de adenomas acompañantes. Registramos adenomas simples en 208 pacientes = 54,5% (únicos en 65 casos y múltiples en 143) y adenomas avanzados en 89 casos (23,3%).

El seguimiento endoscópico tuvo una mediana de 48 (12-112) meses, realizándose $2,74 \pm 1,47$ colonoscopias completas por paciente. En el global de la serie diagnosticamos 7 cánceres metacrónicos (1,8%) y adenomas metacrónicos en 162 casos (42,4%). Veinticuatro pacientes (6,3%) desarrollaron adenomas metacrónicos avanzados. Todos los cánceres metacrónicos presentaron además adenomas metacrónicos. El tiempo medio hasta el diagnóstico de la primera lesión metacrónica fue de $28,4 \pm 21,8$ meses. En 15 de los 162 casos con lesiones metacrónicas (9,3%) el diagnóstico se realizó después de los 5 años de seguimiento.

Tras efectuar el análisis multivariable, la casuística quedó reducida a 251 pacientes. En ellos observamos cómo, de los 40 parámetros estudiados, 5 mostraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de desarrollar lesiones metacrónicas, por lo que dichos parámetros pueden ser considerados como factores independientes de riesgo para el desarrollo de metacronicidad: localización distal del cáncer inicial, consumo de alcohol, presencia de adenoma sincrónico único o múltiple, adenoma sincrónico avanzado y expresión tisular de MUC-5 (Tabla I).

La puntuación de cada una de las variables que conforman el índice pronóstico individual se detalla en la tabla II,

figura 1. A partir de dichas puntuaciones, los pacientes quedaron englobados en los siguientes grupos de riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas metacrónicas: riesgo bajo: de -2 a +1 puntos (45,4% de los casos); riesgo medio: de 2 a 3 puntos (25,5% de los casos); riesgo alto: de 4 a 6 puntos (29,1% de los casos). Las diferencias en cuanto a frecuencia de lesiones metacrónicas entre los 3 grupos de riesgo alcanzaron una $p < 0,0000001$ y se representan en la tabla III.

Comparamos la frecuencia de lesiones metacrónicas en el grupo de riesgo medio (43,7%), con la tasa de lesiones metacrónicas en el global de nuestros pacientes (42,4%), resultando la proporción prácticamente idéntica: $p = 0,90$. Por ello podemos considerar al grupo de riesgo medio como similar al global, y por tanto como “resultado no concluyente”.

Si analizamos la frecuencia de lesiones metacrónicas entre los grupos de riesgo bajo (15,8%) y riesgo alto (75,3%), obtenemos una elevada significación estadística [$p < 0,0000001$; OR = 16,30; (IC 95% = 7,39-36,51)].

Excluyendo al grupo de riesgo medio, determinamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión diagnóstica de los grupos de riesgo bajo y alto. Consideramos al grupo de riesgo alto como “test positivo” y al de riesgo bajo como “test negativo” para la presentación de lesiones metacrónicas. Los resultados se muestran en la tabla IV.

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar en el momento del diagnóstico inicial, las posibles diferencias en cuanto a la presentación de una serie de parámetros, entre los casos sin y con lesiones neoplásicas metacrónicas colorrectales. El registro de una mayor frecuencia de dichos parámetros en los casos que posteriormente desarrollarán

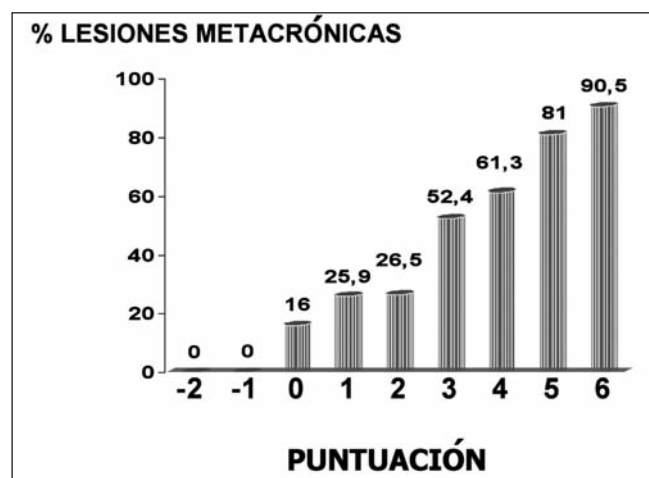


Fig. 1. Puntuación individual obtenida y porcentaje de lesiones metacrónicas.

Tabla III. Subgrupos de riesgo y frecuencia de lesiones metacrónicas (análisis multivariable, n = 251)

Grupo de riesgo	No lesión metacrónica n (%)	Lesión metacrónica n (%)
Riesgo bajo	96/114 (84,2)	18/114 (15,8)
Riesgo medio	36/64 (56,3)	28/64 (43,7)
Riesgo alto	18/73 (24,7)	55/73 (75,3)

$p < 0,0000001$.

Tabla IV. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión diagnóstica del índice pronóstico

	Valor (%)	IC (95%)
Sensibilidad	75,32	(64,77-85,91)
Especificidad	84,21	(77,08-91,34)
Valor predictivo positivo	75,34	(64,77-85,91)
Valor predictivo negativo	92,31	(86,71-97,91)
Precisión diagnóstica	80,75	(74,83-86,67)

nuevas neoplasias podría indicar un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones metacrónicas. Dado el mínimo número de casos con carcinoma metacrónico, todos ellos portadores de adenomas acompañantes y como otros autores (8), hemos agrupado dentro del grupo de lesiones metacrónicas a los pacientes con cáncer y/o adenoma.

Nuestro periodo medio de seguimiento endoscópico: 48 meses, ocupa un lugar intermedio con respecto al de otros trabajos (8,28,29) y presenta un amplio rango, que en algún caso aislado llega a los 112 meses. Aunque la latencia media hasta el diagnóstico de la primera lesión metacrónica fue de 28 meses, el hecho de que en el 9,3% de los casos el primer adenoma metacrónico se objetivara pasados los 5 años de la cirugía, nos ha aconsejado ampliar el periodo de seguimiento al máximo disponible, para así poder detectar las lesiones metacrónicas más tardías.

En la revisión bibliográfica realizada encontramos diversos trabajos planteados con una finalidad similar (8,30-32). Sin embargo, estos estudios se limitan a analizar un número reducido de variables. En una serie multicéntrica española, publicada en el año 2007 (8), se destaca la limitación en el número de variables estudiadas en los estudios previos, añadiendo para su análisis otros posibles factores de riesgo, hasta un total de 20 parámetros. Nuestra intención ha sido estudiar una batería de factores mucho más amplia que la considerada en las publicaciones precedentes, que incluiría un conjunto de parámetros relacionados con los antecedentes familiares y personales del paciente, sus rasgos clínicos, hábitos tóxicos, consumo de determinados fármacos, así

como el análisis de las características anatomopatológicas de las neoplasias iniciales, incluyendo la expresión de una serie de marcadores inmunohistoquímicos. Esto ha supuesto finalmente analizar 40 posibles factores de riesgo, cifra muy superior a la considerada en los trabajos previos. De estas 40 variables estudiadas, 5 mostraron un valor pronóstico independiente, estadísticamente significativo, como factores de riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas metacrónicas colorrectales. El consumo de alcohol, la localización del cáncer inicial en un segmento anatómico distal al ángulo esplénico, la presencia de adenomas sincrónicos únicos o múltiples y la de un adenoma sincrónico avanzado parecen favorecer la metacronicidad. En sentido contrario, la expresión inmunohistoquímica de MUC-5 en el cáncer inicial actuaría como un factor de protección para el desarrollo de lesiones metacrónicas.

Se ha publicado que el hábito alcohólico aumenta el riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas colónicas (29,32,33), incluso a edades más precoces (32). Contamos con trabajos que demuestran la relación entre el consumo mantenido de alcohol, incluyendo dosis moderadas de 20-40 gramos/día (34) y una mayor frecuencia, especialmente en varones, de lesiones neoplásicas colorrectales, tanto adenomas como carcinomas (33,34). Se ha señalado una mayor proporción de adenomas sincrónicos en pacientes con cáncer colorrectal que consumían alcohol (4), pero tan sólo disponemos de un estudio donde se comenta la falta de relación entre la ingesta de bebidas alcohólicas y la recidiva de los adenomas colónicos (35). En nuestra serie registramos un significativo aumento de la incidencia de adenomas metacrónicos en los pacientes bebedores. Que nosotros sepamos, este dato no había sido reseñado con anterioridad y deberá ser corroborado en ulteriores estudios.

Se ha discutido si la localización inicial del cáncer podría influir en la incidencia de lesiones metacrónicas. En los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipoideo se ha señalado una localización preferentemente proximal, unida a una mayor tendencia a la multicentricidad lesional (3). En el conjunto global de los carcinomas, los escasos resultados publicados son claramente contradictorios, habiéndose referido tanto la falta de relación entre localización inicial del tumor y metacronicidad (36), como una mayor incidencia de lesiones metacrónicas en los cánceres proximales (37,38) y en los distales (32,39). Todos estos trabajos se limitan a los carcinomas metacrónicos, sin estudiar el posible efecto sobre la incidencia de nuevos adenomas, que son mucho más frecuentes.

Analizando nuestra serie observamos que la localización distal del tumor inicial se siguió de una frecuencia significativamente superior de lesiones metacrónicas. En la literatura revisada no se aportan razones concluyentes que aclaren la relación entre localización del carcinoma y metacronicidad. Una posible explicación podría ser que en los cánceres proximales es más frecuente que el cirujano realice una hemicolectomía derecha, lo que habitualmente supone una extirpación colónica de mayor extensión que la resección segmentaria efectuada en los tumores distales.

Cuanto menos longitud tenga el colon residual, menos probabilidad puede haber de presentar lesiones metacrónicas. A esta hipótesis se suma el hecho de una mayor tendencia a la localización proximal de las sucesivas generaciones de adenomas metacrónicos (40,41). La hemicolectomía derecha reduciría la frecuencia de adenomas metacrónicos, que tienen una mayor tendencia a localizarse en el colon proximal.

En el CCR, la presencia de adenomas sincrónicos es expresión de la multicentricidad tumoral. Una vez eliminadas las lesiones iniciales, esta misma multicentricidad es la causante del desarrollo de lesiones metacrónicas. Es por tanto previsible que la presencia de adenomas sincrónicos pueda ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo de neoplásicas metacrónicas. Con la excepción de un trabajo chino del año 2005 (39), el resto de las publicaciones revisadas confirman el mayor riesgo de metacronicidad en los pacientes que presentaban adenomas sincrónicos (8,12,36). Coincidiendo con ellos, observamos que nuestros casos con adenomas sincrónicos mostraron una significativa mayor frecuencia de lesión metacrónica. La presencia de un adenoma único constituye un factor de riesgo independiente de metacronicidad que, en el caso de objetivar más de un adenoma aumenta la probabilidad de su presentación durante el seguimiento.

En pacientes con pólipos adenomatosos resecados, que no habían llegado a desarrollar un carcinoma, se ha registrado una mayor tendencia a la metacronicidad si los adenomas presentaban un mayor tamaño (11,42), componente vellosos (42) o displasia de alto grado (11,43). Los adenomas avanzados combinan las características de mayor tamaño, presencia de componente vellosos o de displasia grave. En nuestro trabajo y para facilitar el estudio estadístico, hemos preferido analizar el riesgo de metacronicidad de los adenomas avanzados que efectuar un examen por separado de su tamaño, tipo histológico o grado de displasia. Los pacientes con adenoma avanzado sincrónico mostraron una frecuencia significativamente superior de lesiones metacrónicas con respecto al resto de los casos.

En el CCR los análisis inmunohistoquímicos se han orientado principalmente hacia la determinación del origen colónico de lesiones metastáticas y en relación con el pronóstico del tumor, si bien con resultados discordantes (44,45). No hemos encontrado trabajos centrados en el posible valor de los estudios de inmunohistoquímica para la detección del riesgo de multicentricidad tumoral, que es el tema que centra nuestro trabajo.

Del estudio inmunohistoquímico realizado, únicamente la frecuencia de expresión tisular de MUC-5 ha mostrado una relación estadísticamente significativa con la metacronicidad, observando que los pacientes con tinción tisular positiva para la MUC-5 presentan, de modo independiente, un riesgo inferior de desarrollar neoplasias metacrónicas. Al carecer de antecedentes bibliográficos, esta observación deberá ser confirmada en posteriores estudios.

El paso siguiente de nuestro estudio ha sido el elaborar un índice individual del riesgo para poder estratificar a cada

paciente en uno de los tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto para el desarrollo de lesiones metacrónicas. Esta clasificación ha mostrado en nuestros casos un alto poder de discriminación para estimar el riesgo de metacronicidad.

De modo adicional, hemos efectuado el intento de equiparar nuestra clasificación de grupos de riesgo a un test pronóstico cuyos resultados de predicción serían “positivo” o “negativo” para metacronicidad. Hemos comprobado cómo el grupo de pacientes de “riesgo medio” presentaba una incidencia de lesiones metacrónicas muy similar a la del global de nuestros casos, lo que nos permite considerar al riesgo del grupo medio como prácticamente idéntico al de la serie global. Este hallazgo podría corresponder en un test a un “resultado no concluyente”, ya que los valores pre y post-prueba serían prácticamente iguales.

La eliminación del grupo de riesgo medio, por presentar unos resultados no concluyentes, supone en la práctica la exclusión del 25% de nuestros pacientes en cuanto a la aplicabilidad de nuestra clasificación del riesgo. Teniendo en cuenta esta limitación, en los pacientes encuadrados como de riesgo bajo registramos una probabilidad 16 veces menor de presentar lesiones metacrónicas, en relación al grupo de alto riesgo.

La dicotomización de los casos en riesgo alto y bajo de metacronicidad ha mostrado una aceptable sensibilidad pronóstica, del 75%. El grado de especificidad obtenido ha sido superior: 84%, con un muy elevado valor predictivo negativo, que alcanzó el 92%. En conjunto, la precisión pronóstica mostró un valor del 81%. Esta precisión predictiva supera claramente la probabilidad pre-prueba de presentar lesiones metacrónicas, que en el global de nuestra serie fue del 42,4%, siendo destacable el valor registrado para la no detección de lesiones metacrónicas en nuestro grupo considerado como de bajo riesgo. Según nuestros datos, la elaboración de un índice pronóstico individual permite, ya en el momento del estudio de la pieza de resección, una correcta estratificación del riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas metacrónicas. La agrupación de los enfermos según su previsible grado de riesgo facilitará el poder establecer un seguimiento post-quirúrgico más adecuado. De confirmarse estos hallazgos, los pacientes que cumplieran nuestros criterios para ser considerados como de bajo riesgo, precisarían un control menos intensivo en cuanto a la búsqueda de lesiones neoplásicas metacrónicas.

En la revisión efectuada no hemos podido obtener ningún antecedente bibliográfico referente a estudios que combinen variables epidemiológicas, clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas para la obtención de un índice pronóstico individual de presentación de lesiones neoplásicas metacrónicas en el CCR. Este hecho, por una parte confiere originalidad a nuestro trabajo, pero por otro lado y ante la falta de referencias, obliga a ser muy prudentes a la hora de establecer una aplicación práctica de nuestros resultados. Por todo ello, consideramos necesario validar nuestros datos mediante estudios prospectivos, preferiblemente multicéntricos y con controles postoperatorios previamente programados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tárrega-López PJ. Should we prevent colorectal cancer? *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:503-7.
2. Binefa-Rodríguez G. Colorectal cancer mortality trends in Spain. What shall we do? *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:285-8.
3. Piñol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R. Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1192-2000.
4. Borda A, Martínez-Peñuela JM, Muñoz-Navas M, Prieto C, Betés M, Borda F. Synchronous neoplastic lesions in colorectal cancer. An analysis of possible risk factors favouring presentation. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:139-45.
5. Van Stolk RW, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Polyp Prevention Study Group. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. *Gastroenterology* 1998;115:13-8.
6. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995;109:1685-99.
7. Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Radvanyi H, Penna C. Colorectal carcinogenesis. I. Hereditary predisposition and colorectal cancer. *J Chir* 2007;144:13-8.
8. Ballesté B, Bessa X, Piñol V, Castellví-Bel S, Castells A, Alenda C, et al. Detection of metachronous neoplasm in the colorectal cancer patients. Identification of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2007;50:971-80.
9. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Molecular basis of colorectal cancer: towards an individualized management? *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:29-35.
10. Bonithon-Kopp C, Fenger PF, Cabeza E, O Morain C, Kronborg O, Faivre J. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2004;47:323-33.
11. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;64:614-26.
12. Martinez ME, Baron BA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colo-rectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136:832-41.
13. Moon CM, Cheon JH, Choi EH, Kim ES, Park JJ, Han SY, et al. Advanced synchronous adenoma but not simple adenoma predicts the future development of metachronous neoplasia in patients with resected colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:495-501.
14. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44:522-7.
15. Rajaratnam SG, Dennett ER. Development of metachronous neoplasms after colorectal cancer resection: absence of synchronous neoplasms predicts a lower risk. *N Z Med J* 2009;122:61-6.
16. Erenay FS, Alagoz A, Banerjee R, Cima RR. Estimating the unknown parameters of the natural history of metachronous colorectal cancer using discrete-event simulation. *Med Decis Making* 2011;31:611-24.
17. Fukutomi Y, Moriwaki H, Nagase S, Tajika M, Naito T, Miwa Y, et al. Metachronous colon tumors: risk factors and rationale for the surveillance colonoscopy after initial polypectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:569-74.
18. Griffioen G, Bosman FT, Verspaget HW, Sier KF, Biemond I, Lamers CB. Comparative evaluation of carcinoembryonic antigen, secretory component, and mucins in index and metachronous adenomas of the colorectum. *Gastroenterology* 1991;101:919-26.
19. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-71.
20. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1783-99.
21. Prevención del cáncer colorrectal. Guía de Práctica Clínica. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4. Barcelona: Elsevier España, S.L.: 2009.

22. Søreide K. Endoscopic surveillance after curative surgery for sporadic colorectal cancer: patient tailored, tumor targeted or biology-driven? *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1255-61.
23. Demeter JG, Freeark RJ. The role of prophylactic subtotal colectomy in metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:1-7.
24. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (IGC-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
25. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New Clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
26. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
27. Greene FL, Page DL, Fleming ID, editors. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 113.
28. Shitoh K, Konishi F, Miyakura Y, Togashi K, Okamoto T, Nagai H. Microsatellite instability as a marker in predicting metachronous multiple colorectal carcinomas after surgery: a cohort-like study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:329-33.
29. Cho JH, Lee SK, Kim TI, Kim WH. Characteristics and risk factors of synchronous and metachronous polyp in colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:168-75.
30. Masubuchi S, Konishi F, Togashi K, Okamoto T, Senba S, Shitoh K, et al. The significance of microsatellite instability in predicting the development of metachronous multiple colorectal carcinomas in patients with non-familial colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:1917-24.
31. Tsantilas D, Ntinas A, Petras P, Zambas N, Al Mogrambi S, Frangandreas S, et al. Metachronous colorectal adenocarcinomas. *Tech Coloproctol* 2004;8:202-4.
32. Rennert G, Robinson E, Rennert HS, Neugut AI. Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors. *Int J Cancer* 1995;60:743-7.
33. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Otani T, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:582-97.
34. Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, et al. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1492-500.
35. Jacobson JS, Neugut AI, Murray T, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, et al. Cigarette smoking and other behavioral risk factors to recurrence of colorectal adenomatous polyps (New York City, NY, USA). *Cancer Causes Control* 1994;5:215-20.
36. Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K. What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1997;40:935-8.
37. Gervaz P, Bucher P, Neyroud-Caspar I, Soravia C, Morel P. Proximal location of colon cancer is a risk factor for the development of metachronous colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:227-32.
38. Legget BA, Cornwell M, Thomas LR, Buttenshaw RL, Searle J, Young J, et al. Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1997;40:603-8.
39. Lan YT, Lin JK, Li AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. Metachronous colorectal cancer: Necessity of post-operative colonoscopic surveillance. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:121-5.
40. Nusko G, Hahn EG, Mansmann U. Characteristics of metachronous colorectal adenomas found during long-term follow-up: analysis of four subsequent generations of adenoma recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:736-44.
41. Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M, Ikuma H, et al. Right-sided shift of metachronous colorectal adenomas after polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1466-72.
42. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:433-7.
43. Demetriades H, Kanellos I, Blouhos K, Tsachalis T, Vasiliadis K, Pramateftakis MG, et al. Synchronous polyps in patients with colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8:72-5.
44. Chivukula M, Bhargava R, Dabbs DJ. Diagnostic, therapeutic and genomic immunohistochemistry: Standardization issues. *Adv Anat Pathol* 2008;15:302-4.
45. Lee WS, Park S, Lee WY, Yun SH, Chun HK. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010;116:188-99.