

# Displasia de alto grado como factor de riesgo de neoplasia colorrectal avanzada metacrónica, en pacientes con adenomas avanzados

Antonio Z. Gimeno-García<sup>a,\*</sup>, Francisco Ramírez<sup>a,b,\*</sup>, Victòria Gonzalo<sup>a</sup>, Francesc Balaguer<sup>a</sup>, Anna Petit<sup>c</sup>, Maria Pellisé<sup>a</sup>, Josep Llach<sup>a</sup>, Josep M. Bordas<sup>a</sup>, Josep M. Piqué<sup>a</sup> y Antoni Castells<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. España.

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

\*Ambos autores han contribuido de forma similar al presente estudio.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con adenomas avanzados (AA) presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias colorrectales metacrónicas, por lo que se recomienda realizar un control más exhaustivo. La displasia de alto grado (DAG) es el marcador principal de transformación carcinomatosa. Sin embargo, se desconoce el valor predictivo de ésta para el desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada en pacientes con AA.

**OBJETIVO:** Evaluar si la DAG supone un riesgo adicional al resto de características que definen el AA (patrón glandular vellosa o tamaño  $\geq 1$  cm) para desarrollar un cáncer colorrectal (CCR) o un AA tras la resección endoscópica.

**MÉTODOS:** Se registraron los pacientes con AA resecados endoscópicamente entre enero de 1996 y diciembre de 1997. Se excluyeron los que tenían antecedentes de CCR, enfermedad inflamatoria intestinal, historia de poliposis adenomatosa familiar o CCR no asociado a poliposis o ausencia de vigilancia endoscópica. Se evaluó el desarrollo de CCR o AA durante el seguimiento.

**RESULTADOS:** Se clasificó a 71 pacientes incluidos en 2 grupos según la presencia (n = 49) o ausencia (n = 22) de DAG en el adenoma basal. La probabilidad de desarrollar CCR o AA (rango logarítmico, p = 0,47; índice de Breslow, p = 0,58) o AA con DAG (rango logarítmico, p = 0,47; índice de Breslow, p = 0,53) durante el seguimiento fue similar en ambos grupos. El número de pólipos (p = 0,67), adenomas (p = 0,73), AA (p = 0,93) o AA con DAG (p = 0,88) metacrónicos fue similar.

**CONCLUSIÓN:** La DAG no supone un riesgo adicional para el desarrollo de CCR ni AA metacrónico en los pacientes con

AA. Por tanto, no sería necesario modificar el intervalo de seguimiento propuesto para el conjunto de los AA.

## HIGH-GRADE DYSPLASIA AS A RISK FACTOR OF METACHRONIC ADVANCED NEOPLASMS IN PATIENTS WITH ADVANCED ADENOMAS

**BACKGROUND:** Patients with advanced adenomas (AA) have a high risk of developing advanced colorectal neoplasms. Therefore, shorter monitoring intervals have been recommended in this patient subgroup. High grade dysplasia (HGD) is the main marker of cancer transformation. However, its predictive value for developing advanced neoplasms in patients with advanced adenoma is unknown.

**AIM:** To investigate if HGD increases the risk for developing advanced neoplasms in patients with AA.

**METHODS:** Between January 1996 and December 1997 every patient with an AA endoscopically resected were considered for inclusion. Patients with a history of colorectal cancer (CRC), inflammatory bowel disease, familial adenomatous polyposis or patients who met the Amsterdam criteria, and those without colonoscopic monitoring were excluded. We assessed the development of advanced neoplasms during the study period.

**RESULTS:** 71 patients were included and classified into 2 groups, depending on the presence (n = 49) or lack (n = 22) of HGD in the initial colonoscopy. The probability of developing advanced neoplasms (log rank, p = 0.47; Breslow, p = 0.58) or AA with HGD (log rank, p = 0.47; Breslow, p = 0.53) in the study period was similar between both groups. The number of metachronic polyps (p = 0.67), adenomas (p = 0.73), AA (p = 0.93) and AA with HGD (p = 0.88) was also similar.

**CONCLUSION:** The risk of developing advanced neoplasms is not different between AA with HGD and those with other characteristics of AA (villous pattern and larger than 1 cm). Therefore, changes in monitoring intervals are not warranted.

Correspondencia: Dr. A. Castells.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: castells@clinic.ub.es

Recibido el 10-11-2006; aceptado para su publicación el 28-12-2006.

## INTRODUCCIÓN

Los adenomas son las neoplasias más frecuentes localizadas en el colon y el recto, con una prevalencia de hasta el 30-35% a partir de los 50 años<sup>1,2</sup>. En la actualidad está bien demostrado que la resección de estas lesiones y el seguimiento posterior mediante colonoscopia reducen el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR)<sup>3-6</sup>. Es sabido que los pacientes con adenomas tienen una alta probabilidad de presentar adenomas metacrónicos y CCR. Por ello, todas las sociedades implicadas en la prevención de esta neoplasia recomiendan realizar un seguimiento de los pacientes que han presentado un adenoma colorrectal debido al elevado riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas<sup>7-10</sup>. Esta circunstancia, junto con la aceptación de la colonoscopia como técnica de cribado en la población de riesgo intermedio (individuos mayores de 50 años, sin factores de riesgo personal o familiar) y elevado (con antecedentes familiares de CCR o neoplasias relacionadas)<sup>10</sup>, ha incrementado la demanda de esta técnica endoscópica, lo que obliga a maximizar su efectividad con el fin de disminuir los costes, los riesgos y la sobreutilización de los recursos disponibles.

La periodicidad del control endoscópico tras la resección de adenomas viene determinada por el riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas. Actualmente se sabe que determinadas situaciones incrementan este riesgo, como la presencia de 3 o más adenomas en la colonoscopia inicial, y la presencia de un adenoma avanzado (AA) o CCR<sup>11</sup>, por lo que a los pacientes con estas lesiones se les recomienda un intervalo entre colonoscopias más corto que en los que únicamente presentan 1-2 adenomas de bajo riesgo<sup>10</sup>.

Sin embargo, la información disponible respecto a la importancia relativa de los diferentes factores que definen al AA (tamaño  $\geq 1$  cm, componente vellosa o presencia de displasia de alto grado [DAG]) es aún controvertida. El conocimiento de si alguna de estas características supone un riesgo adicional con respecto al resto sería de gran interés para lograr una mejor optimización de las estrategias de vigilancia. En este sentido, la DAG se ha definido como el marcador principal de transformación maligna del adenoma<sup>12</sup>, aunque se desconoce su valor predictivo en relación con el desarrollo de CCR o de AA en el subgrupo de pacientes con AA en la colonoscopia inicial.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar si la pre-

sencia de DAG se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CCR o AA tras la polipectomía endoscópica en pacientes con AA. Si ello fuera así, el subgrupo de pacientes con DAG podrían ser tributarios de un seguimiento diferenciado del propuesto para el conjunto de pacientes con AA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron todos los pacientes atendidos en la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Clínic de Barcelona, durante el período comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 1997. Se incluyeron todos los pacientes con AA (tamaño  $\geq 1$  cm, presencia de componente vellosa o DAG) reseccionados completamente mediante polipectomía endoscópica. Se excluyó a los pacientes con historia personal de CCR o enfermedad inflamatoria intestinal, con historia familiar de poliposis adenomatosa familiar o CCR no asociado a poliposis, y los pacientes en que no se había llevado a cabo un adecuado control endoscópico tras la colonoscopia inicial.

A todos los pacientes se les efectuó un seguimiento en nuestro servicio mediante un protocolo de vigilancia común que contemplaba la realización de una nueva colonoscopia dentro de los primeros 3 años tras la colonoscopia inicial, y posteriormente cada 3-5 años, en función de los hallazgos de la exploración previa.

En la colonoscopia inicial se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, indicación de la exploración, intubación cecal, y número total, tamaño y localización de los pólipos, adenomas, AA y AA con DAG detectados. La determinación del tamaño de las lesiones se efectuó mediante comparación con el tamaño de la pinza de biopsia abierta (6 mm) con el diámetro mayor del pólipo. Se consideraron proximales las lesiones localizadas en el ciego, ascendente y transversa, y distales las situadas en el colon descendente, el sigma y el recto.

En relación con las exploraciones realizadas durante el seguimiento, las variables recogidas fueron las siguientes: tiempo transcurrido desde la colonoscopia basal, e intubación cecal, así como el número total, el tamaño y localización de los pólipos, adenomas, AA y AA con DAG detectados, y presencia de CCR.

En los pacientes con más de una lesión, se consideró la más avanzada teniendo en cuenta la histología, el tamaño, el patrón glandular y el grado de displasia. Todos los adenomas fueron clasificados según la clasificación de la OMS<sup>13</sup> en displasia de alto o bajo grado. Se definió como neoplasia colorrectal avanzada la presencia de un AA o CCR.

## Análisis estadístico

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos en función de la presencia o no de DAG en la colonoscopia inicial. La comparación de las variables categóricas se realizaron mediante la prueba de la  $\chi^2$ , mientras que para las variables continuas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para el cálculo de la probabilidad de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento se construyeron curvas por el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante las pruebas de rangos logarítmico e índice de Breslow. Por último, se identificaron los parámetros basales asociados a la aparición de neoplasia colorrectal avanzada y metacrónica. Se consideró que una diferencia era estadísticamente significativa cuando alcanzaba un valor de  $p < 0,05$ . Todos los cálculos se efectuaron con el paquete estadístico SPSS 11.0.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, se registraron 189 pacientes en los que se diagnosticó la presencia de AA. De ellos, 71 cumplían los criterios de inclusión y se clasificaron en 2 grupos según la presencia ( $n = 49$ ) o ausencia ( $n = 22$ ) de DAG. La tabla I muestra las características basales de estos pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación al sexo, el número de pólipos, de adenomas, de AA, la presencia de componente vellosa o la localización de las lesiones. Sin embargo, la edad ( $p = 0,03$ ) y el tamaño de los AA ( $p =$

TABLA I. Características basales de los pacientes

	DAG basal (n = 49)	Sin DAG basal (n = 22)	p
Edad (años)	68,9 $\pm$ 9,8	62,0 $\pm$ 12,7	0,03
Sexo			0,43
Varones	10 (45%)	29 (59%)	
Mujeres	12 (55%)	20 (41%)	
Número de pólipos	1,3 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,7	0,62
Número de adenomas	1,4 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,5	0,39
Número de adenomas avanzados	1,1 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	0,47
Tamaño (mm)	31,9 $\pm$ 19,1	20,0 $\pm$ 13,8	0,01
Componente vellosa	19 (86%)	38 (78%)	0,43

DAG: displasia de alto grado.

TABLA II. Lesiones metacrónicas detectadas en los pacientes con o sin displasia de alto grado en el adenoma avanzado basal

	DAG basal (n = 49)	Sin DAG basal (n = 22)	p
Pacientes con pólipos	31 (63,3%)	17 (77,3%)	0,24
Pacientes con adenomas	26 (53,1%)	16 (72,7%)	0,12
Pacientes con adenomas avanzado	20 (40,8%)	11 (50,0%)	0,47
Pacientes con adenomas avanzados y DAG	7 (14,3%)	4 (18,2%)	0,67
Pacientes con cáncer colorrectal	3 (6,1%)	3 (13,6%)	0,29
Número de pólipos	2,0 ± 2,51	1,7 ± 1,80	0,67
Número de adenomas	1,3 ± 2,16	1,1 ± 1,04	0,73
Número de adenomas avanzados	0,6 ± 1,06	0,6 ± 0,66	0,93
Número de adenomas avanzados con DAG	0,2 ± 0,64	0,2 ± 0,39	0,88

DAG: displasia de alto grado.

0,01) fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con DAG.

No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes con y sin DAG basal ( $56,5 \pm 26,3$  frente a  $61,6 \pm 27,8$  meses, respectivamente;  $p = 0,41$ ). De manera similar, el número de colonoscopias realizadas durante el seguimiento ( $3,1 \pm 1,6$  frente a  $2,6 \pm 1,5$ , respectivamente;  $p = 0,148$ ), y el intervalo entre la colonoscopia basal y la primera exploración de control ( $20,2 \pm 17,8$  [rango, 3,2-92,2] frente a  $26,6 \pm 20,4$  meses [rango, 1,4-101,5], respectivamente;  $p = 0,20$ ) fue similar en ambos grupos.

En la tabla II se comparan las lesiones metacrónicas detectadas en los pacientes con y sin DAG basal. Como se puede apreciar, no se detectaron diferencias en cuanto al número de pacientes que presentaron pólipos, adenomas, AA, AA con DAG, o CCR metacrónico, ni en relación con el número de estas lesiones, entre ambos grupos. La probabilidad de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento fue similar en ambos grupos (rango logarítmico,  $p = 0,47$ ; índice de Breslow,  $p = 0,58$ ) (fig. 1). Asimismo, tampoco se observaron diferencias en relación con la probabilidad de aparición de

DAG (rango logarítmico,  $p = 0,47$ ; índice de Breslow,  $p = 0,53$ ) (fig. 2).

El desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento no se asoció con ninguna de las características basales evaluadas (sexo [ $p = 0,33$ ], edad [ $p = 0,08$ ], tamaño [ $p = 0,82$ ], localización proximal [ $p = 0,15$ ], presencia de componente vellosa [ $p = 0,50$ ] o DAG [ $p = 0,47$ ], número de pólipos [ $p = 0,76$ ], de adenomas [ $p = 0,95$ ] o de AA [ $p = 0,70$ ] en la colonoscopia inicial).

## DISCUSIÓN

El valor predictivo de las características basales de los adenomas colorrectales, en relación con la aparición de lesiones metacrónicas tras su resección endoscópica, ha sido objeto de numerosos estudios. A partir de ellos, ha sido posible establecer que el número de adenomas, así como la presencia de AA, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento<sup>11</sup>. Sin embargo, es controvertido si la presencia de DAG comporta un incremento adicional de este riesgo en relación con los restantes AA, definidos

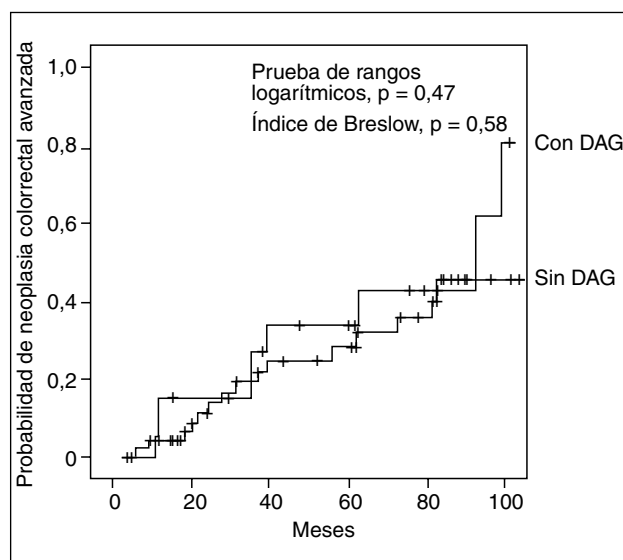


Fig. 1. Probabilidad de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento, en función de la presencia o ausencia de displasia de alto grado (DAG) en el adenoma avanzado detectado en la colonoscopia basal.

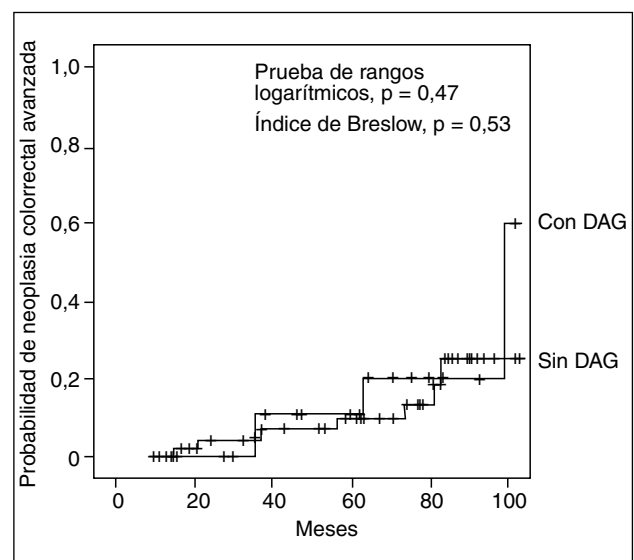


Fig. 2. Probabilidad de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento, en función de la presencia o ausencia de DAG en el adenoma avanzado detectado en la colonoscopia basal.

exclusivamente en función del tamaño o a la presencia de componente vellosos. Si ello fuera así, este subgrupo de pacientes sería tributario de una estrategia de vigilancia endoscópica más intensiva, diferenciada del resto de pacientes con AA. Según nuestros datos, el presente estudio supone la primera evaluación dirigida específicamente a establecer el valor predictivo de la presencia de DAG en pacientes con AA, en relación con el desarrollo de lesiones neoplásicas avanzadas durante el seguimiento. En este sentido, los resultados obtenidos sugieren que la presencia de DAG no supone un riesgo adicional en los pacientes con AA, por lo que no habría una base racional para modificar el intervalo de 3 años propuesto por la mayoría de guías de práctica clínica en esta situación clínica<sup>10</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, todos los estudios publicados, que han tenido por objeto evaluar los factores predictivos de desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada, metacrónica, se han realizado en el seno de una cohorte no seleccionada de pacientes con adenomas colorrectales, es decir, no restringida al grupo de pacientes con AA basal. De ellos, 5 estudios han evaluado la implicación de la presencia de DAG<sup>14-18</sup>. Así, Atkin et al<sup>14</sup>, en un estudio observacional que incluyó a 1.618 pacientes evaluados mediante rectosigmoidoscopia, observaron un incremento significativo de la incidencia de CCR en los pacientes con DAG respecto a los que presentaban adenomas sin DAG (*odds ratio* [OR] = 3,3; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-8,0;  $p = 0,01$ ). En otro trabajo más reciente con un diseño similar, que incluyó más de 1.000 pacientes<sup>15</sup>, también se observó este incremento del riesgo (OR = 7,7; IC del 95%, 1,6-37,7;  $p = 0,01$ ). Finalmente, los otros 3 estudios, 2 de ellos realizados en el seno de ensayos clínicos controlados<sup>16,17</sup> y otro de cohortes<sup>18</sup>, han evaluado la DAG como posible predictor del desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento, englobando en esta definición la aparición de CCR y AA. Mientras que ninguno de los 2 primeros identificó esta correlación (OR = 1,86; IC del 95%, 0,96-3,64, y OR = 2,50; IC del 95%, 0,45-13,73, respectivamente), en el estudio de cohortes ésta fue evidente (OR = 14,4; IC del 95%, 5,0-41,4;  $p < 0,001$ ). Estas diferencias entre los distintos estudios pueden explicarse por su heterogeneidad con respecto al diseño, los criterios de inclusión, el tamaño muestral y el período de seguimiento.

Aunque en otros trabajos el tamaño de la lesión inicial superior a 1 cm<sup>14,18,19</sup> y el patrón glandular vellosos<sup>14,18,20</sup> se han asociado con un incremento de neoplasia colorrectal avanzada y metacrónica, éste no ha sido el caso del presente estudio. Ello puede deberse a las características de la población evaluada, ya que al limitarse a los pacientes con AA, la mayoría de los pólipos eran mayores de 1 cm y presentaban un componente vellosos. Por otro lado, algunos estudios han sugerido que la localización proximal de la lesión basal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia avanzada durante el seguimiento. Esta circunstancia se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados y controlados<sup>16,19</sup> y en uno observacional<sup>15</sup>. Así, Bonithon-Kopp et al<sup>16</sup> y Martínez et al<sup>19</sup> hallaron una aso-

ciación entre la localización proximal del adenoma y la aparición de una neoplasia colorrectal avanzada y metacrónica (OR = 1,65; IC del 95%, 1,02-2,67, y OR = 2,63; IC del 95%, 1,31-5,3, respectivamente), mientras que no fue así en el de Bertario et al<sup>15</sup> (OR = 0,7; IC del 95%, 0,1-7,6). A este respecto, conviene señalar que en el trabajo de Bonithon-Kopp et al<sup>16</sup> también se encontró una asociación entre la localización proximal del adenoma y la presencia de adenomas múltiples en la colonoscopia de seguimiento, por lo que es posible que algunos de éstos no fueran lesiones incidentes sino adenomas no detectados en la colonoscopia inicial.

Es importante señalar que nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, las relacionadas con su diseño retrospectivo, si bien todas las variables han sido recogidas a partir del registro informatizado de nuestra Unidad, lo cual permite evitar o minimizar sesgos de selección. En segundo lugar, dado que el proceso de carcinogénesis colorrectal es lento, un período de seguimiento más prolongado podría aumentar la probabilidad de encontrar nuevas variables asociadas con el desarrollo de neoplasia avanzada metacrónica. Por último, dado el bajo número de pacientes incluidos, no podemos excluir que la ausencia de diferencias entre ambos grupos no se deba a una baja potencia estadística. No obstante, el exhaustivo análisis efectuado, teniendo en cuenta no tan sólo la aparición de CCR, sino también la de AA con o sin DAG durante el seguimiento, así como la evaluación cuantitativa del número de lesiones detectadas, va en contra de esta posibilidad.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que la presencia de DAG no supone un factor de riesgo adicional para el desarrollo de una neoplasia colorrectal avanzada, metacrónica, en los pacientes con AA. De confirmarse estos resultados, no habría una base racional para modificar el intervalo de seguimiento propuesto para el conjunto de estos pacientes, con independencia de que esta lesión haya sido categorizada como AA en función de su tamaño superior a 1 cm o la presencia de componente vellosos o DAG.

## AGRADECIMIENTOS

La realización del presente estudio ha sido posible gracias a las ayudas recibidas del Fondo de Investigación Sanitaria (PI 05/1285) y del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 04-07190). Francesc Balaguer disfruta de un contrato posformación sanitaria especializada del Instituto Carlos III y Victòria Gonzalo de un contrato de investigación del Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lieberman DA, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:946-51.
2. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, Pardy K, Manne RK. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk men. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:941-5.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.

4. Citarda F, Toma Sellei G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in Standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48:812-5.
5. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7.
6. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening Sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1572-5.
7. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on the new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
8. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:41-52.
9. Pignone M, Rich M, Teutsch S, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:132-41.
10. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573-634.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multisociety Task Force on colorectal cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130:1872-85.
12. Konishi F, Morson BS. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol*. 1982;35:830-41.
13. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO classification of tumours. Lyon: IARC; 2000.
14. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;336:658-62.
15. Bertario L, Russo A, Sala P, Pizzetti P, Ballardini G, Andreola S, et al. Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. *Int J Cancer*. 2003;105:82-7.
16. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, Cabeza E, O'Morain C, Kronborg O, et al. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:323-33.
17. Van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow up. *Gastroenterology*. 1998;115:13-8.
18. Yang G, Zheng W, Sun O, Shu X, Li W, Yu H, et al. Pathologic features of the initial adenomas as predictors for metachronous adenomas of the rectum. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1661-5.
19. Martínez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology*. 2001;120:1077-83.
20. Loeve F, Van Ballegooijen M, Boer R, Kuipers EJ, Habbema JDF. Colorectal cancer risk in adenoma patients: a nation-wide study. *Int J Cancer*. 2004;111:147-51.