



## ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO EN PACIENTES OPERADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO "ARNALDO MILIÁN CASTRO". AÑOS 2000 -2004

Clara García Enriquez\*, Yoanna Rodríguez Pérez\*

\* Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. CUBA

### Resumen

El creciente aumento de la morbilidad y mortalidad por cáncer colorectal, los nuevos conocimientos con el desarrollo científico y técnico, incorporando estudios genéticos y de biología molecular, donde el anatomopatólogo tiene un papel fundamental, nos motivaron a realizar este trabajo prospectivo, para expresar los resultados de la experiencia en el diagnóstico anatomopatológico de esta no poco frecuente enfermedad maligna, ofreciendo una revisión actualizada al respecto. Estudiamos los pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestro hospital, en los cuales se realizó resección tumoral (años 2000 al 2004). Revisamos órdenes de biopsias y expedientes clínicos. Analizamos: distribución por edad, sexo, sintomatología, morfología tumoral, determinamos factores que permiten estadiar según las clasificaciones pronósticas más usadas (estadificación de Astler y Collier, TNMp, y estadios anatomopatológicos de Rosai), valorando cuadro clínico, exploración quirúrgica, y minucioso estudio morfológico de las piezas, correlacionando las clasificaciones, mejoramos la calidad de las conclusiones anatomopatológicas, aportando una información más completa, estadiando y prediciendo supervivencia, lo cual ayuda en la selección del tratamiento. El mayor número de pacientes tenía 60 años o más; anemia y sangramiento digestivo bajo fueron cuadros clínicos frecuentes. Predominó la localización rectosigmoidea, con crecimiento macroscópico en servilletero, más de 2 cm. de tamaño tumoral y variantes histológicas de bajo grado; metástasis a ganglios regionales se presentaron en tumores infiltrantes hasta la serosa, con embolismos linfáticos. Según Astler y Collier, el mayor número de pacientes se encontraban en estadio C2 correspondiendo con el III del TNMp, pronósticos regular y malo por los hallazgos, donde las probabilidades de sobrevivir a los 5 años, disminuyen.

### Introducción

Las enfermedades no transmisibles tienden a aumentar en todo el mundo y según se prevé serán la causa de 54 % del total de defunciones en el año 2015. El cáncer causa actualmente la décima parte de la mortalidad total y es la segunda causa de defunción en la mayor parte de los países desarrollados. A nivel mundial cada año, mueren 4 millones de personas por cáncer. Si la tendencia actual continúa, esta enfermedad puede convertirse en la primera causa de muerte en el mundo, así hoy los tumores malignos de colon y recto representan un gran problema de salud pública, especialmente los de tipo epitelial constituyen una causa importante de morbilidad en todo el mundo, por lo que atrae el esfuerzo de investigaciones procedentes de una amplia variedad de disciplinas. (1-

4) El colon incluyendo el recto es la víscera en la que se origina mayor número de neoplasias de todo el cuerpo. Constituye la tercera causa de mortalidad por cáncer porque tiene mejor pronóstico que otros cánceres más comunes, siendo su incidencia más elevada en los países occidentales. (2-5) La supervivencia varía según la distribución geográfica. (1-3, 5) Solo en los EE.UU. se diagnostican más de 150 000 nuevos casos cada año, ocurriendo allí más de 80 000 muertes al año, asociadas a estos tumores. En Estados Unidos se reporta una tasa de supervivencia de 61% comparado con 41 a 42% en Europa e India y otras tasas más bajas en China y países desarrollados 32 y 38%, con 30% en Europa del Este. La incidencia es más alta en países desarrollados que en los en vías de desarrollo, donde ocurren menos de un tercio de estos cánceres y la duración de la vida en ambos es de 4.6% para los hombres y de 3.2% en mujeres. Los rangos de incidencia son relativamente bajos en África y Asia, excepto en Japón. Su máxima incidencia se sitúa entre los 60 y 79 años, menos del 20 % afecta personas menores de 50 años. (1-4, 6, 7) Estos contrastes geográficos dependen de factores ambientales fundamentalmente factores dietéticos, en un fondo de susceptibilidad genéticamente determinado. La emigración de lugares de baja incidencia a alta, incrementa el riesgo de cáncer. Esto ha sido más evidente entre japoneses que emigran a Estados Unidos. Los hombres afroamericanos tienen la incidencia mayor de cáncer de colon, entre los grupos étnicos y raciales y tienen la más alta mortalidad, estas diferencias son debidas más bien al poco acceso de este grupo a la atención médica. La disminución en la incidencia y mortalidad del cancer colorectal en Estados Unidos comenzó a mediados de la década del 80 y continúa disminuyendo. Un análisis de datos de estudios de la población por el Instituto de Vigilancia contra el Cáncer que incluye programas epidemiológicos, reportan los cambios en el uso de la polipectomía endoscópica y de factores dietéticos como la disminución en el consumo energético, disminución en el hábito de fumar y en la obesidad, y el aumento de la actividad física. El tipo de alimentación es un factor del modo de vida que parece ser responsable de una proporción apreciable de cánceres en el mundo, siendo de mayor trascendencia el exceso de grasa, el bajo contenido en fibras vegetales, el contenido elevado de carbohidratos refinados, así como la poca ingestión de alimentos que contienen sustancias que brindan cierta protección contra el cáncer: hortalizas, cereales, frutas cítricas ricas en vitaminas A, C y E, (2,3,5,8) recientemente se le ha concedido especial importancia al consumo de alimentos que contengan ácido fólico, el cual tiene un efecto protector de la mucosa intestinal. (9,10) Otro aspecto importante es, que el consumo de tabaco se considera también actualmente un factor de riesgo de aparición de cáncer colorectal. (2, 11-13) Estudios epidemiológicos recientes han sugerido que la distribución anatómica del cáncer colorectal puede experimentar cambio de distal a proximal en las últimas décadas, esto ocurre entre 1986 y 1992, en reportes procedentes de estadísticas del Cáncer Nacional en E.U. expresan un aumento de la incidencia en aquellos localizados en ciego y ascendente, así como en el transverso, este cambio se plantea puede ser el resultado de medidas preventivas y la perfección de las técnicas diagnósticas avanzadas, usadas en países desarrollados con alta incidencia pero que no han tenido un impacto en países menos desarrollados. Se aplica también el mejoramiento en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento para explicar la elevación de la supervivencia en los tumores malignos del colon izquierdo y transverso con respecto a los del derecho. (2, 3) En Cuba la distribución de la mortalidad tiene un patrón comparable al de los países más desarrollados, ocupando en las tasas de mortalidad por cáncer el segundo lugar en todos los grupos de edades, con excepción del grupo de 1 a 4 años. El cáncer colorectal ocupa el tercer lugar entre los cánceres más frecuentes en ambos sexos, precedido solamente por el cáncer de piel y del pulmón, (4,14,15) afectando en un 80 % a las personas mayores de 60 años. (6,8,16) Finalizado el año 2002 la mortalidad por esta patología ocupó el tercer lugar, solo precedido por el cáncer de pulmón, para ambos sexos y el de próstata en el hombre. (17) La provincia de Villa Clara tuvo una incidencia en 1998 de 16 x 100 000 habitantes para el sexo femenino y de 9.5 para el masculino, cifra que ascendió en comparación con años anteriores y al término del año 2000 ocurrieron 109 defunciones cuya causa básica la constituyó dicha neoplasia, siendo la cuarta localización en frecuencia incrementada ligeramente en los últimos tres años. (6) Finalizado el año 2003 ocupa la tercera causa de muerte por cáncer, con 127 defunciones en esta provincia. El cáncer colorectal constituye por tanto, un importante problema de salud en el mundo y en Cuba en particular, con la peculiaridad de que se ha comprobado internacionalmente que la aplicación de programas de pezquizaje constituye la medida más importante para reducir la mortalidad, ya que su detección precoz posibilita llegar a la curación en un alto porcentaje de pacientes. (1-4,7,18,19) Etiología y Patogenia: En los últimos años un mejor conocimiento de la evolución de la enfermedad a partir de pólipos adenomatosos benignos (secuencia adenoma-cáncer) o de lesiones inflamatorias, unido al gran avance tecnológico en el instrumental de endoscopia, ha mejorado ostensiblemente las posibilidades diagnósticas y con ello, la expectativa de vida de los pacientes además de que han sido identificadas toda una serie de lesiones o condiciones precancerosas. (3, 4,16) Los cambios morfológicos ocurren sobre la base de cambios moleculares. Los elementos esenciales de la etiología están referidos a un proceso de cambios genéticos en las células epiteliales de la mucosa colónica. Factores epidemiológicos han suministrado evidencias iniciales específicas, que inician el proceso de carcinogénesis en la mucosa del intestino grueso. El fundamental de los factores para desarrollar cáncer es una predisposición a efectos mutágenos, entre ellos mutágenos fecales, consumo de carnes, ácidos biliares, ingestión alterada de vitaminas, minerales y ácido fólico, y el pH fecal. (2, 3, 9) Los conocimientos sobre etiología y patogenia del cáncer colorectal se agrupan en 2 vertientes fundamentales, que constituyen la base de cualquier programa de prevención y diagnóstico precoz de esta neoplasia ellas son: Prevención Primaria: La prevención primaria del carcinoma colorectal es definido como la identificación y erradicación de factores etiológicos responsables de esta enfermedad: factores dietéticos, dados por el consumo de fibras que por estudios epidemiológicos han sido reportados como protectoras, ej. Celulosa y afrecho, existiendo otros tipos que no, el consumo energético elevado aumenta el riesgo, así las dietas ricas en grasa animal asociadas con carne roja aumenta el riesgo, uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas en estudios experimentales disminuye el riesgo de cáncer, factores relacionados con el estilo de vida, también el uso de terapia hormonal de reemplazo en mujeres se dice protege, el consumo de tabaco y el uso de alcohol aumenta el riesgo, paridad y el ejercicio físico protegen. Estos factores pueden ser modificados con una adecuada educación y promoción de salud como parte de la lucha contra el cáncer que abarca desde la prevención primaria hasta la asistencia paliativa pasando por el diagnóstico precoz, el tratamiento y la rehabilitación. (2) Prevención secundaria: La prevención secundaria es la identificación de población de alto riesgo e intervenir en ellos para poder prevenir el desarrollo de carcinoma colorectal. Esto involucra la identificación de aquellas personas con riesgo aumentado de morir por este tipo de cáncer ya que son portadoras de lesiones premalignas. La estrategia para la atención secundaria se realiza mediante la búsqueda de adenomas, tratamiento de pólipos adenomatosos por polipectomía endoscópica o excisión del intestino grueso en Síndromes de Poliposis Familiar. Factores de alto riesgo pueden ser identificados individualmente, como la edad, marcadores genéticos, enfermedades genéticas, tales como cánceres previos o enfermedades inflamatorias intestinales, aunque en casi las tres cuartas partes de los pacientes con cáncer colorectal, los factores predisponentes no son identificados. (2,20-22) Se admite que la

mayoría de los cáncer colorrectales se originan a partir de adenomas y basándose en la observación de que las poblaciones con alta prevalencia de adenomas tienen también alta prevalencia de cáncer colorrectal, la identificación de tejido adenomatoso alrededor de un carcinoma infiltrante en estadioprecoz y que la incidencia máxima de los pólipos precede en algunos años al pico de incidencia del carcinoma colorrectal, se invoca el desarrollo del carcinoma a partir de la lesión adenomatosa, así como que en el crecimiento de los adenomas se detectan un progresivo incremento de atipias y alteraciones cromosómicas. (2-4, 12,13, 20) Existen dos tipos diferentes de cáncer colorrectal, lo que podría cambiar el modo en que hasta ahora se ha combatido esta enfermedad. Las dos formas de cáncer de colon y recto se diferencian por una anomalía genética en las células afectadas y se ha indicado, además, que una de las dos formas de la enfermedad tiene más posibilidades de supervivencia que la otra. Las investigaciones ahora realizadas se consideran de gran trascendencia entre la comunidad médica, ya que pueden afectar al modo en que se diseñan las terapias para los afectados. El 17% de los pacientes con cáncer colorectal pueden ser explicados por la vía mutadora y tener una "anormalidad genética" en sus células cancerígenas que se denomina inestabilidad microsatélite, MSI según sus siglas en inglés. Se observan mutaciones germinales más frecuentemente en los genes MLH1, MSH2, MSH6 PMS2 y el PMS1. Se presenta frecuentemente en el Cáncer Colorrectal Hereditario sin Poliposis (Síndrome de Lynch). Debe señalarse además que se observa en 12 a 15% de los cánceres esporádicos colorrectales. (2, 5, 21) El restante 83% de los afectados por cáncer de colon y recto se explican por la vía supresora, que presentan una mutación genética diferente en sus células, denominada inestabilidad cromosómica, CSI en inglés, con aneuploidia del DNA, los genes más frecuentemente afectados son genes supresores del cáncer APC, K ras y p53. Los pacientes que presentan la anomalía MSI tienen más posibilidades de sobrevivir y que no ocurran metástasis. El más importante hallazgo que hemos encontrado, es la significativa diferencia en el tiempo de supervivencia. Los casos de MSI positivos sobreviven más tiempo que los pacientes con otros tipos de cáncer colorrectal. Hasta ahora, todos los pacientes de cáncer de colon y recto reciben el mismo tratamiento por considerarse la misma enfermedad, pero el estudio ha introducido las primeras indicaciones de que tumores que pudieran parecer similares se comportan de diferente forma. Es recomendado en los pacientes con alto riesgo realizar pesquiza aún en aquellos asintomáticas que incluirá: el examen físico con exploración digital (tacto rectal), la prueba de sangre oculta, examen endoscópico (rectosigmoidoscopia y colonoscopia) e incluso estudios moleculares en pacientes de alto riesgo genético, como los síndromes de poliposis familiares donde se realiza vigilancia colonoscópica y colectomía subsecuente. Se han generado discusiones en términos de efectividad y costo de estos programas sobre todo en pacientes asintomáticos y las consideraciones han devenido en recomendaciones, así en esta categoría de pacientes se recomienda comenzar tempranamente, pero para los asintomáticos sin historia familiar se plantea comenzar a los 50 años y repetir el examen físico y la sangre oculta en heces anualmente, rectosigmoidoscopia flexible a los 5 años y la colonoscopia a los 10 años, si los resultados son negativos, pero si aparecen pólipos deben ser resecaados endoscópicamente y entonces serán repetidas estas pruebas cada 1 o 3 años según valoración en cada caso, así como después del diagnóstico inicial de cáncer en todos los casos. Todas estos exámenes permiten el diagnóstico también en los pacientes sintomáticos y todo estudio endoscópico debe ser completado con la biopsia. (2, 4, 22, 23) Cuadro Clínico: Desde el punto de vista clínico estas neoplasias se caracterizan por permanecer asintomáticas durante años, los síntomas se desarrollan de manera insidiosa y a menudo existen durante meses o años antes de que se haga el diagnóstico. (2, 3, 5,24) Los pacientes con neoplasias de ciego y colon derecho manifiestan más frecuentemente fatiga, debilidad, y anemia ferropénica, y en la morfología son masas polipoideas exofíticas y rara vez causan obstrucción; en la porción distal del colon tienden a ser lesiones anulares que afectan a toda la luz intestinal produciendo las llamadas constricción en servilletero y se caracterizan por hemorragias ocultas, cambios del hábito intestinal y molestias de tipo cólico en la fosa ilíaca izquierda y tenesmo, en las rectales. Entre las complicaciones del cancer avanzado se encuentra la peritonitis generalizada que se manifiesta por dolor difuso entre otros síntomas, por el desarrollo de perforaciones. (2, 4, 5, 24) En los pacientes con enfermedad metastásica, en 10 a 15% están presentes síntomas y signos dados por dolor, hepatomegalia o masa abdominal palpable y fiebre de origen desconocido. En pacientes con carcinomatosis peritoneal y toma hepática se presenta, ascitis con signos de distensión abdominal u obstrucción, nódulos umbilicales pueden ocurrir como un signo de enfermedad intraperitoneal. Las adenopatías supraclaviculares pueden estar presentes en el cáncer avanzado al igual que las inguinales en el cáncer de recto. (2,5) Anatomía Patológica: Se ha demostrado que la evaluación de la extirpación del mesocolon y en especial del mesorecto por los patólogos tiene implicaciones pronósticas, pues se ha podido comprobar que las recurrencias, así como la incidencia del margen quirúrgico infiltrado ocurren más a menudo en pacientes con mesocolon o mesorecto incompletamente resecaado. (23,25 -27) La talla tumoral por sí sola no es un predictor real del desenlace del cáncer colorectal porque en el comportamiento biológico se ha observado la presencia de metástasis en neoplasias pequeñas. Pueden presentarse como masas fungosas o exofíticas que crecen hacia la luz con mayor frecuencia en colon derecho, o de forma anular que producen íntomas obstructivos, con el aspecto típico en el colon por enema con bario en corazón de manzana. Pueden encontrarse adenomas residuales en las piezas quirúrgicas por lo que deben ser bien revisadas con la posibilidad también de encontrar lesiones sincrónicas que puede presentarse en 3 a 5% de cáncer primario en el intestino grueso. La existencia de otros pólipos en la muestra es importante en la identificación de síndromes hereditarios de cáncer colorrectal. (2, 3, 5, 8, 23 26, 27) La clasificación histológica recomendada por la mayoría de los reportes, es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque los protocolos para el examen de estos tumores no excluyen el uso de otros sistemas de clasificación o tipos histológicos. El 90 a 95% de los tumores de colon y recto son adenocarcinomas (2, 3, 5, 12, 23) El sistema de gradación histológica ha sido sugerido en la literatura pero se carece de una gradación estándar, simple, uniforme y ampliamente aceptada. Independientemente de la complejidad de los criterios, la mayoría de los sistemas de estratificación incluyen 3 o 4 grados, es decir siguen la clasificación de Broders de 1925. (23) Algunos reportes señalan los adenocarcinomas bien diferenciados como los más frecuentes, (8) otros estudios más recientes a los moderadamente diferenciados, (2,5,25) pero la apariencia individual de una muestra puede variar ampliamente al utilizar los criterios de los sistemas gradativos, así como que se ha demostrado existe un significativo grado de variabilidad interobservador (subjetivo) en la gradación de la diferenciación de los tumores colorectales; como ha sido bien documentado que el tumor de alto grado es un factor pronóstico adverso, la mayoría de los reportes que documentan el poder pronóstico del grado del tumor, subdividen el grado de diferenciación en dos grupos: Bajo grado: Bien y moderadamente diferenciados, donde es mayor o igual a 50% la formación de glándulas. Alto grado: Pobremente diferenciados e Indiferenciados, menos de 50% de formación de glándulas. (23) El grado de invasión en la submucosa es la característica que da la posibilidad de diseminación metastásica y es la extensión del dato de más valor para la evaluación histopatológica. El mesenterio y la superficie serosa son zonas de gran riesgo de penetración. En los cánceres de recto, la grasa perirectal, los tejidos blandos y órganos adyacentes son más comúnmente involucrados por la invasión directa. La

desmoplasia tumoral o por efecto de las radiaciones como terapia coadyuvante, así como la inflamación que rodea a tumores perforados puede traer errores en la valoración de la extensión local por lo que deben ser bien estudiadas estas zonas. Las recurrencias locales están caracterizadas por el predominio de masas tumorales en o alrededor de la pared intestinal, o en sitios anastomóticos más bien que en la mucosa misma. (2, 23, 26, 27) La evaluación macroscópica solamente no es posible en el estudio de los ganglios linfáticos, ya que grandes ganglios pueden tener sólo hiperplasia reactiva y pequeños sin embargo micrometástasis que son identificadas únicamente por examen histológico, técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa o por métodos de inmunohistoquímica. El número de ganglios metastásicos tienen influencia directa sobre el pronóstico en cada caso y al menos 12 o más ganglios regionales deben ser encontrados en la piezas quirúrgicas productos de colectomías, aunque algunos autores aceptan de 8 a 10 pero para tumores de recto. Se ha demostrado que la probabilidad predictiva aumenta a medida que aumenta el número de ganglios encontrados, sugiriendo que no hay un número de ganglios confiable o exacto para todos los pacientes. (25 -28) Cuando el tumor sólo se extiende a submucosa y muscular propia puede encontrarse solamente hasta un 13% de ganglios metastásicos, en la infiltración limitada a la pared ha sido encontrada una incidencia de 10 al 20% de metástasis ganglionar. La diseminación en la pared así como las metástasis ganglionares y a distancia son los datos de mayor valor para el pronóstico del cáncer colorectal ya que constituyen la causa de la muerte, en lo cual coinciden todos los autores. (2, 3, 5, 23, 25 -28) La diseminación hematogena es responsable de que del 10 al 15% de los pacientes con este tipo de cáncer tengan evidencias de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial. La propagación de estos carcinomas se produce por extensión directa hacia estructuras adyacentes y por metástasis a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, por orden de preferencia dicha propagación se dirige hacia los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones y los huesos, a los que siguen muchos otros lugares, incluidas las membranas serosas de la cavidad peritoneal, el encéfalo y otros. (2,3, 5, 8) Características pronósticas y estadios: Desde inicios del pasado siglo, ha sido preocupación de los profesionales que tienen la responsabilidad de diagnosticar y tratar los tumores malignos, buscar clasificaciones que permitieran estadiar a los pacientes portadores de los mismos y facilitara la predicción de la supervivencia en cada caso. En los primeros años las valoraciones fueron muy rudimentarias y con el desarrollo científico técnico, éstas fueron perfeccionándose, con la incorporación hoy incluso de estudios genéticos y de biología molecular (2, 6, 26, 27, 29) La estadificación correcta de estas neoplasias sólo es posible una vez extirpado el tumor, determinando la magnitud de la propagación mediante la exploración quirúrgica y el estudio anatomopatológico, así como una adecuada información clínica, lo que permite el planteamiento del pronóstico en estos pacientes. (2, 3,5,7-13) El primero ampliamente usado fue el sistema elaborado por Dukes en la década del 1930 y parece el mejor desarrollado hasta la fecha, ya que las posteriores clasificaciones realizadas han sido modificaciones de la misma o se ha basado en sus principios fundamentales, depende de la obtención de datos referentes a la intervención quirúrgica y del diagnóstico previo clínico e imagenológico, este último no ha sido fuente fidedigna de estadiamiento ya que las técnicas empleadas no tienen acceso al grado de extensión en la pared y a los ganglios linfáticos, el colon por enema con bario es la técnica más frecuentemente usada, con las limitaciones antes expuestas, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética devenida posteriormente poseen las mismas dificultades, pero el desarrollo de aún más modernas técnicas como la tomografía axial con la emisión de positrones y la ultrasonografía endoscópica dan valor a los estudios de imagen para estadiar a los pacientes previo al estudio anatomopatológico. El sistema de Dukes fue notable inicialmente para de forma simple dar un pronóstico, correspondiéndose con los estadios A, B, C, así en A se clasificaban a los tumores que penetraban sólo la pared, B los que la atravesaban C aquellos que además tenían ganglios metastásicos. (2,5, 8, 29) Dukes posteriormente introduce cambios en el estadio B y los divide en B1 y B2. En 1954 Astler y Coller realizan una revisión a esta clasificación, con cambios en C1 y C2, la cual es usada comúnmente hasta nuestros días, basada en la infiltración en la pared y las metástasis ganglionares regionales y a distancia, como se representa en el cuadro 1 (2, 5, 23, 27, 29) Cuadro 1: Clasificación de Astler y Coller. A----- Limitado a la mucosa.. (100% de supervivencia en 5años) B1-----Infiltración de la submucosa. Ganglios no afectados (Infiltra la muscular propia sin atravesarla. Ganglios no afectados (67% de supervivencia). B2-----Atraviesa la muscular propia. Ganglios no afectados (54% de supervivencia) C1 -----Infiltra la muscular propia pero sin atravesarla. Ganglios afectados (43% de supervivencia). C2 -----Atraviesa la muscular propia. Ganglios afectados (23% de supervivencia) D ----- Metástasis a distancia. A pesar de los iniciales defectos de la clasificación TNM para el cáncer colorectal desarrollada por Pierre Denoix (Francia) entre los años 1943 y 1952, esta clasificación es el sistema de estadiamiento preferido para pacientes con este tipo de tumor La edición del TNM del año 1997 (5ta), contiene reglas de clasificación y estadiamiento que se corresponden exactamente con aquellas que aparecen en la 5ta edición del Manual del Comité Americano de lucha contra el cáncer y ha sido aprobado por todos los comités nacionales del TNM, de tal forma que los datos puedan ser recopilados de forma ordenada en períodos de tiempo razonable. Las reglas generales para la clasificación TNM, están basadas en la conjunción de tres componentes, que son: T, correspondiente a la extensión del tumor primario, N, a la ausencia o presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna, así serán numeradas las T desde el 0 al 4, las N del 0 al 3 y las M del 0 al 1. Este sistema es una forma corta para describir la extensión de un tumor maligno y sus reglas generales son aplicables a todos los sitios anatómicos, referidas a que todos los casos deben tener confirmación histológica. En cada localización, dos clasificaciones deben ser descritas, que se nombran: clasificación clínica (pretratamiento) designada cTNM, la cual está basada en evidencias que surgen del examen físico, la imagenología, la endoscopia, biopsia, exploración quirúrgica y otras investigaciones relevantes, clasificación patológica o postquirúrgica designada TNMp, que se basa en el examen anatomopatológico del tumor primario, el estudio de los ganglios linfáticos regionales y la determinación de metástasis a distancia que siempre entraña un examen microscópico confirmativo. Después de asignadas estas categorías se agrupan en estadios o etapas. El estadio o etapa clínica es esencial para evaluar y seleccionar la terapéutica, mientras que el patológico, proporciona los datos más precisos para estimar los resultados finales. Al aplicar la clasificación TNM en los cánceres de colon y recto se emplean las reglas generales de ésta y es utilizada sólo en los carcinomas. (2, 23,29) Grupos de acuerdo al estadio. TNM Dukes Estadio 0 Tis N0 M0 Estadio I T1 N0 M0 A T2 N0 M0 A Estadio II T3 N0 M0 B T4 N0 M0 B Estadio III Cualquier T N1 M0 C Cualquier T N2 M0 C Estadio IV Cualquier T Cualquier N M1 Existen factores pronósticos adicionales entre los que se encuentra la edad, así se ha observado peor pronóstico en los pacientes jóvenes, con mayor frecuencia de carcinomas mucinosos, en cuanto al sexo varios análisis muestran ventajas de supervivencia para las mujeres, también se ha encontrado mejor pronóstico para los pacientes asintomáticos lo que denota que quien tiene síntomas tiene una avanzada enfermedad, la obstrucción y la perforación tienen peor pronóstico, la hemorragia y el Sangramiento rectal se piensa que es encontrado tempranamente pero el significado de estos síntomas

desaparece en múltiples análisis y si la localización es en sigmoides y recto el pronóstico de supervivencia es peor a los 5 años, pero la duración de los síntomas no ha sido conclusiva como un factor pronóstico. En la mayoría de los estudios más recientes no se demuestra relación directa entre tamaño tumoral y pronóstico. En la configuración del tumor también se plantea que los exofíticos tienen mejor pronóstico, ya que tienden a penetrar menos la pared y pocas metástasis ganglionares han sido descritas (2,5,8,23) Se ha planteado también la asociación de transfusiones de sangre perioperatoria y el rango de recurrencia del cáncer colorectal con considerable controversia al respecto, justificándose ésta por la relación de la transfusión con inmunosupresión, en otros estudios realizados esto no ha sido detectado (2). Entre otros cambios de valor se ha señalado al factor de crecimiento endotelial (VEGF), el cual es un importante factor en el proceso de angiogénesis, ha sido evaluado como un posible marcador pronóstico y es actualmente un importante blanco para los agentes terapéuticos, se ha demostrado correlación entre la expresión de éste y el conteo de vasos, la expresión de este factor puede ser usada para predecir recurrencias lejanas en pacientes con ganglios linfáticos no metastásicos. La detección de micrometástasis es una herramienta de gran valor sobre todo en el Estadio II, quienes necesitan terapia adyuvante, tóxico este muy debatido, a veces no pueden ser detectadas histológicamente, necesiándose inmunohistoquímica, radioinmunología guiada quirúrgicamente y la detección histoquímica donde el uso de la transcriptasa PCR es un área de intensiva investigación en sangre y médula ósea. El antígeno carcinoembrionario en estudios histoquímicos y exámenes moleculares pueden demostrar enfermedad metastásica desarrollada después de cirugía. (2, 5, 18) La extensión a órganos adyacentes ha sido considerado un importante factor pronóstico e indicativo de enfermedad avanzada, así como el compromiso de los extremos de sección quirúrgicas donde se encuentran los tradicionalmente estudiados proximal y distal pero también los laterales y radiales de gran importancia en el recto, con el estudio del mesorrecto, y la tinción de las piezas quirúrgicas con colorantes como la tinta china, permitiendo un adecuado estudio histológico. (2,23,26,27) El mejor pronóstico sería para aquel tumor que esta limitado a la mucosa y la submucosa (2,5,8,23,27) En cuanto al tipo microscópico y grado de diferenciación serán de peor pronóstico los poco e indiferenciados. En la mayoría de estudios previos, el carcinoma mucinoso y en anillo de sello tienen un pronóstico peor que el tipo común de adenocarcinoma ya en ellos el impacto del estatus genético (pérdida de los genes reparadores del DNA con inestabilidad de microsátélite) no ha sido relacionado con el tipo histológico y su evolución. Este fallo es particularmente relevante en los carcinomas mucinosos donde se ha encontrado un tipo con inestabilidad microsátélite (MSI-H) y la mayoría por el contrario tienen estabilidad. No es una sorpresa que el significado pronóstico resulte controversial. Pocos estudios limitados a un análisis de una sola variable han indicado que los adenocarcinomas mucinosos son de peor pronóstico. Alternativamente han sido asociados con una evolución adversa cuando ocurren en regiones anatómicas como el recto sigmoides o en pacientes específicos como son los más jóvenes (menores de 45 años). En otros reportes, este tipo histológico ha sido asociado con mala evolución, solamente cuando lo han agrupado junto al carcinoma de células en anillo de sello y comparado con adenocarcinomas típicos. Este dato merece reflexión en el agresivo curso biológico del carcinoma en anillo de sello. Solamente un análisis multivariable ha demostrado que la variante mucinosa puede considerarse como un factor de mal pronóstico, pero el estudio fue limitado a tumores con síndrome obstructivo el cual por si mismo es un factor de mal pronóstico. Por convención, los carcinomas de células en anillo de sello, los de células pequeñas y los indiferenciados son de alto grado, pero solamente las dos primeras variantes tienen un significado adverso independientemente en la evolución. No obstante se conoce que el carcinoma de células en anillo de sello puede ocurrir en el síndrome de cáncer colorectal sin poliposis en asociación con inestabilidad de microsátélite, en estos casos el significado pronóstico puede ser determinado por la patogénesis molecular y puede ser favorable. (2,5,8,23) En cuanto a la reacción tisular en los márgenes tumorales, se señala que un tumor con infiltrado inflamatorio crónico entre sus bordes y el tejido vecino debe tener mejor pronóstico como expresión de una buena respuesta inmune ante el tumor, también la observación de la interfase tumor pared, clasificando el modo de infiltración tumoral en empujantes o infiltrantes reportándose mejor pronóstico en los primeros. Estos datos no constituyen elementos aislados que puedan ser valorado por sí solos para emitir un pronóstico. Con la invasión de vasos venosos la sobrevida a los 5 años no es mayor del 15% siendo signos de enfermedad avanzada, sobretodo cuando ocurre extramural. La invasión de vasos linfáticos ha sido reportada uniformemente como un factor de valor para predecir la supervivencia, así como la invasión perineural. Cuando son comprometidos los ganglios que no son de la vecindad la curación es muy rara. (2,5,8,26,27) Todos estos factores deben ser minuciosamente buscados por el anatomopatologo e informado en los diagnósticos anatomopatológicos. El antígeno carcinoembrionario es el más confiable marcador tumoral para la detección del cáncer colorectal y se recomienda sobretodo como herramienta para monitorear a quienes han sido tratados curativamente. Adicionales aspectos biológicos como oncogenes y marcadores moleculares y su influencia en el pronóstico han sido ampliamente estudiados entre ellas las deleciones alélicas envolviendo al cromosoma 18q detectado en más del 70% del cancer colorectal, la inestabilidad microsátélite, el estudio del gen p53 localizado en el cromosoma 17p y bien conocido supresor de cáncer, encontrándose en este aspecto que no existen diferencias significativas en la sobreexpresión del p53 en pacientes en estadio II y III, si embargo el análisis por citometría de flujo revela gran incidencia de aneuploidia del DNA ( 75%) en casos p53 positivos comparados con casos positivos p53 en tumores diploides. La anormalidad del p53 aparece como fenómeno tardío en carcinogénesis colorectal. Esta mutación puede seguir creciendo con múltiples alteraciones genéticas para evadir la detección del ciclo celular y la apoptosis, siendo el bajo rango apoptótico un factor de peor pronóstico, así como la baja expresión de Bcl2. (2) Rosai coincidiendo con el resto de los autores plantea que el pronóstico del carcinoma colorectal está en estrecha relación con la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, considerando además los hallazgos adicionales, por lo que deben ser siempre minuciosamente estudiados en cada caso. (8,23, 26) En base a estos datos plantea estadíos pronósticos evaluados en cuatro categorías cualitativas, correspondientes a: Excelente, Bueno, Regular y Malo que se reflejan en el cuadro 3 (8) Cuadro 3: Pronóstico del carcinoma de intestino grueso basado en hallazgos patológicos. Excelente : Carcinoma en un pólipo sin invasión del pedículo. Carcinoma en un adenoma vellosito limitado a mucosa y submucosa. Cuando el carcinoma esta limitado a la mucosa y submucosa. Solo en circunstancias adicionales se desarrollan metástasis en los grupos anteriores. Bueno : Si esta limitado a la pared intestinal sin metástasis ganglionares. Regular : Con metástasis ganglionares peritumorales. Malo : Carcinoma en anillo de sello secretor de mucina, extensas metástasis ganglionares, evidencias macro o microscópicas de invasión venosa, evidencias microscópicas de invasión perineural y metástasis ganglionares retrogradadas (desesperantes). En el tratamiento moderno del cáncer de colon y recto se ha demostrado por múltiples autores que la evaluación anatomopatológica macroscópica y microscópica por parte de los patólogos, es imprescindible en el manejo del enfermo, por lo que esta valoración debe realizarse en todas las piezas quirúrgicas con la finalidad de establecer criterios diagnósticos, extensión de la enfermedad tumoral e indicar datos morfológicos de valor pronóstico que permita condicionar la conducta terapéutica desde el punto

de vista oncológico. (23, 25-27) Nos propusimos con este trabajo elevar la calidad de nuestros diagnósticos anatomopatológicos, identificando factores pronósticos y estadiando los pacientes según las clasificaciones más frecuentemente usadas, correlacionando las mismas, para aportar mayor información al terapeuta, así como, determinar cual es la frecuencia de los diferentes estadios en que se encuentran los pacientes intervenidos en nuestro centro.

## Material y Métodos

Nuestro trabajo consiste en un estudio prospectivo, que incluye a los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de la ciudad de Santa Clara, con diagnóstico clínico y anatomopatológico de cáncer originado en el epitelio del colon y el recto en los últimos cuatro años (2000 al 2004). La recolección de los datos la realizamos a través de las revisiones de las órdenes de biopsia con este diagnóstico y los expedientes clínicos de estos enfermos, para obtener datos referentes a edad, sexo y sintomatología clínica de debut, además de aplicar una encuesta con el fin de entrevistar directamente al paciente, la cual se realiza durante su estadía hospitalaria. Previa revisión de la superficie de las piezas analizando el estado del mesocolon o el mesorrecto, el cual se separa de la pieza, para la posterior disección de los ganglios linfáticos. Se procede a su apertura para su adecuada fijación y en sentido longitudinal, a lo largo de toda su extensión, tratando de no cortar a través del tumor, procedimos a estudiar las mismas, las cuales deben describirse desde el punto de vista macroscópico, para conocer el aspecto morfológico del tumor dado por: localización anatómica, tamaño, distancia de los bordes quirúrgicos de sección, forma, ulceración, extensión local, perforación o no por la invasión tumoral, posteriormente disecamos los ganglios linfáticos. Realizamos los cortes para el estudio histológico, que deben incluir tres del tumor, un corte representativo del tejido conectivo subseroso, de la grasa y de los vasos alrededor del tumor, cortes de otras lesiones intestinales si existen, de los bordes proximales, distales, así como circunferenciales de sección quirúrgicos, de la zona localizada entre el tumor y la línea distal de sección, del apéndice si esta incluido en la pieza, de los ganglios peritumorales, proximales y distales al tumor, de las zonas adyacentes a las ligaduras de los vasos, en las resecciones abdominoperineales se tomó la unión anorrectal. Posteriormente se procede al estudio histológico donde enunciamos la variante tumoral, el grado de diferenciación, extensión del tumor en la pared y el tejido pericólico, márgenes tumorales infiltrantes o empujantes y reacción tisular dada por el infiltrado inflamatorio peritumoral, invasión vascular linfática y sanguínea, la infiltración perineural, compromiso ganglionar dado por la presencia de metástasis y comola forma de reacción ganglionar. Estos datos nos permitieron llegar a conclusiones diagnósticas, así como enunciar el estadio pronóstico, según las clasificaciones más usadas, que corresponden con la estadificación de Astler y Coller, con los estadios: A, B1, B2, C1, C2 y D, la clasificación TNM que son las más recomendadas actualmente por los expertos que se dedican al estadiamiento de los pacientes con esta enfermedad neoplásica, y también en nuestro estudio ubicamos a los pacientes según los estadios anatomopatológicos de Rosai, dados por las categorías cualitativas de Excelente, Bueno, Regular, y Malo, que se basa en los mismos principios fundamentales y valora los factores adicionales, dando mayor información, pero además hacemos esto con el propósito de comparar estas clasificaciones y correlacionarlas. Realizamos una revisión bibliográfica actualizada de la enfermedad. Con los datos obtenidos en este estudio se confeccionaron tablas para exponer y facilitar el análisis y discusión de los resultados, que fueron comparados con los descritos en la bibliografía revisada.

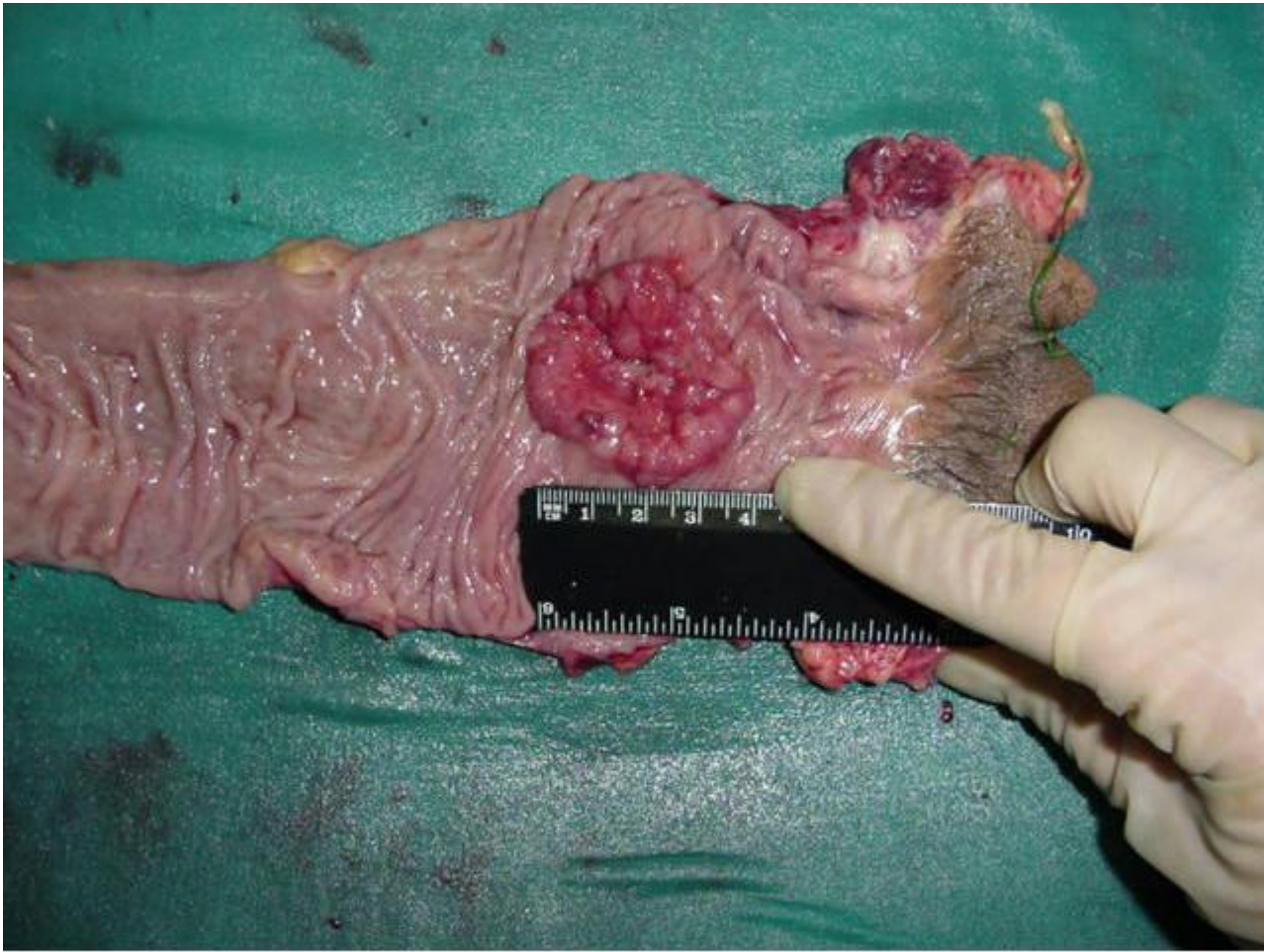


Fig. 1 Tumor Exofítico de recto.

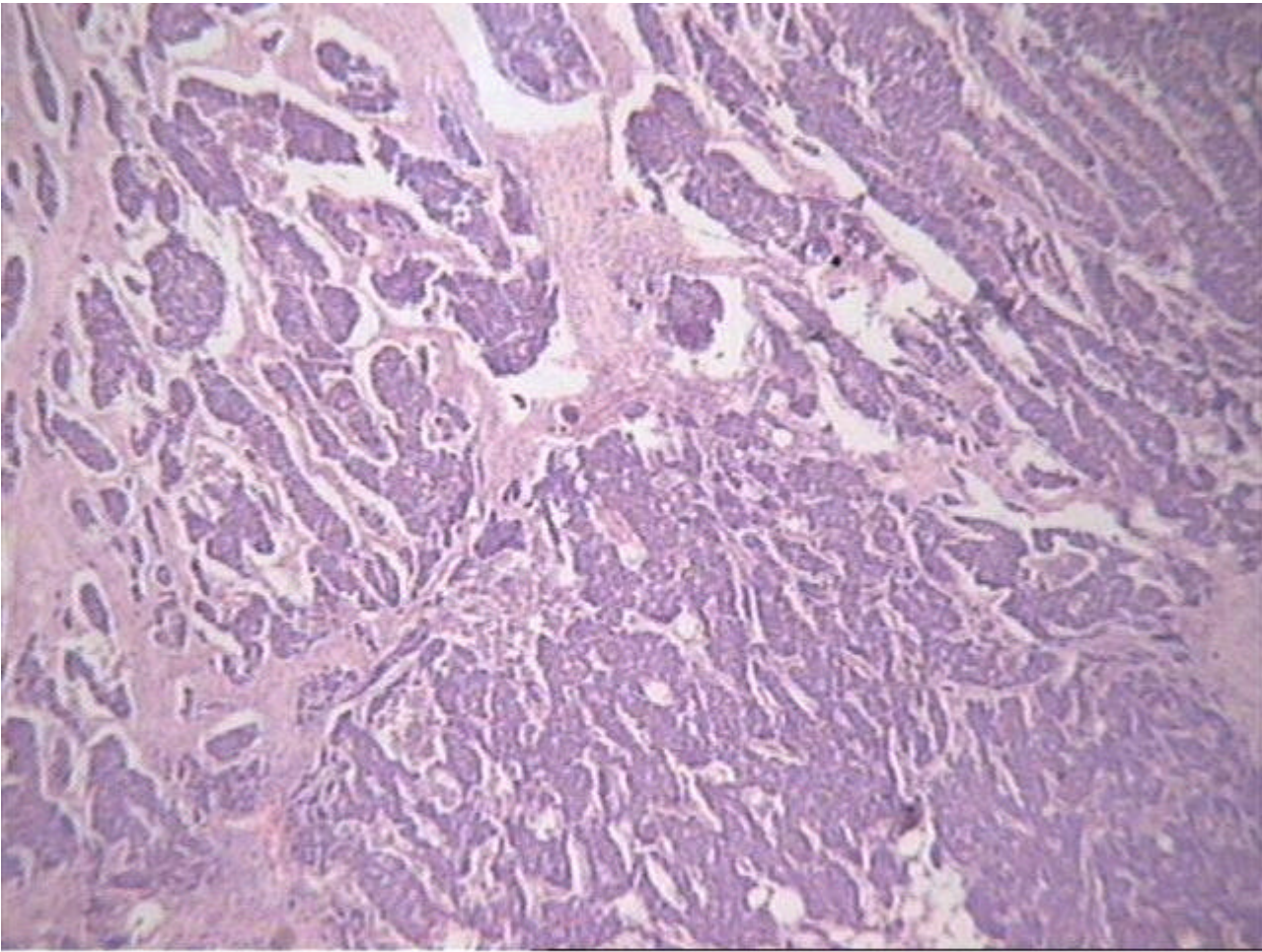


Fig. 2 Carcinoma con diferenciación Neuroendocrina. Hematoxilina y Eosina x 20.

---



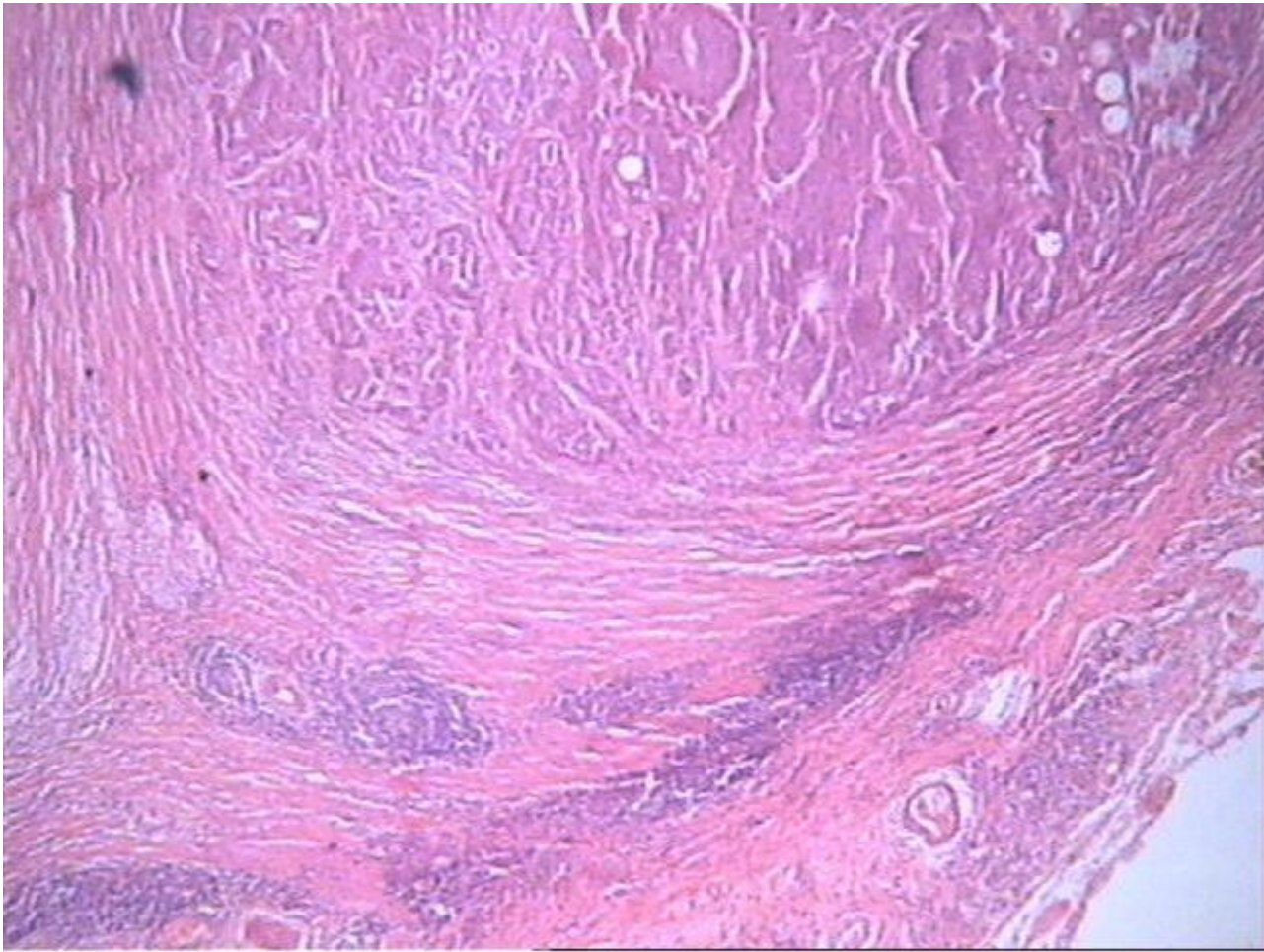


Fig. 3 Adenocarcinoma moderadamente diferenciado con bordes tumorales empujantes, inflamación crónica peritumoral severa y respuesta linfóide parecida a la Enfermedad de Crohn. Hematoxilina y Eosina x 20.



Fig. 4 Adenocarcinoma moderadamente diferenciado en Adenoma papilar pediculado. Hematoxilina y Eosina x 20

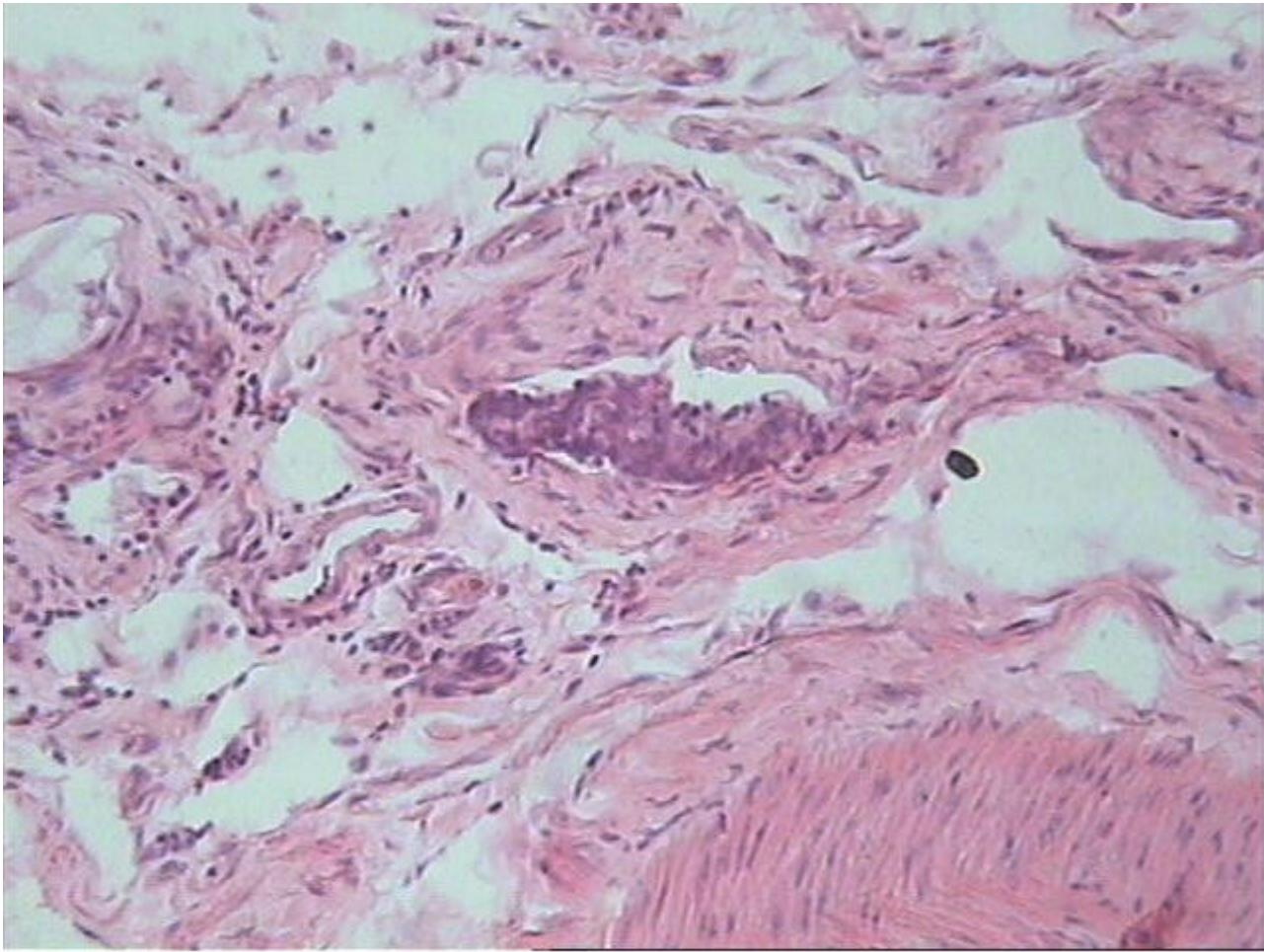


Fig. 5 Embolismo en la grasa del mesocolon en Carcinoma con diferenciación Neuroendocrina. Hematoxilina y Eosina x 40.

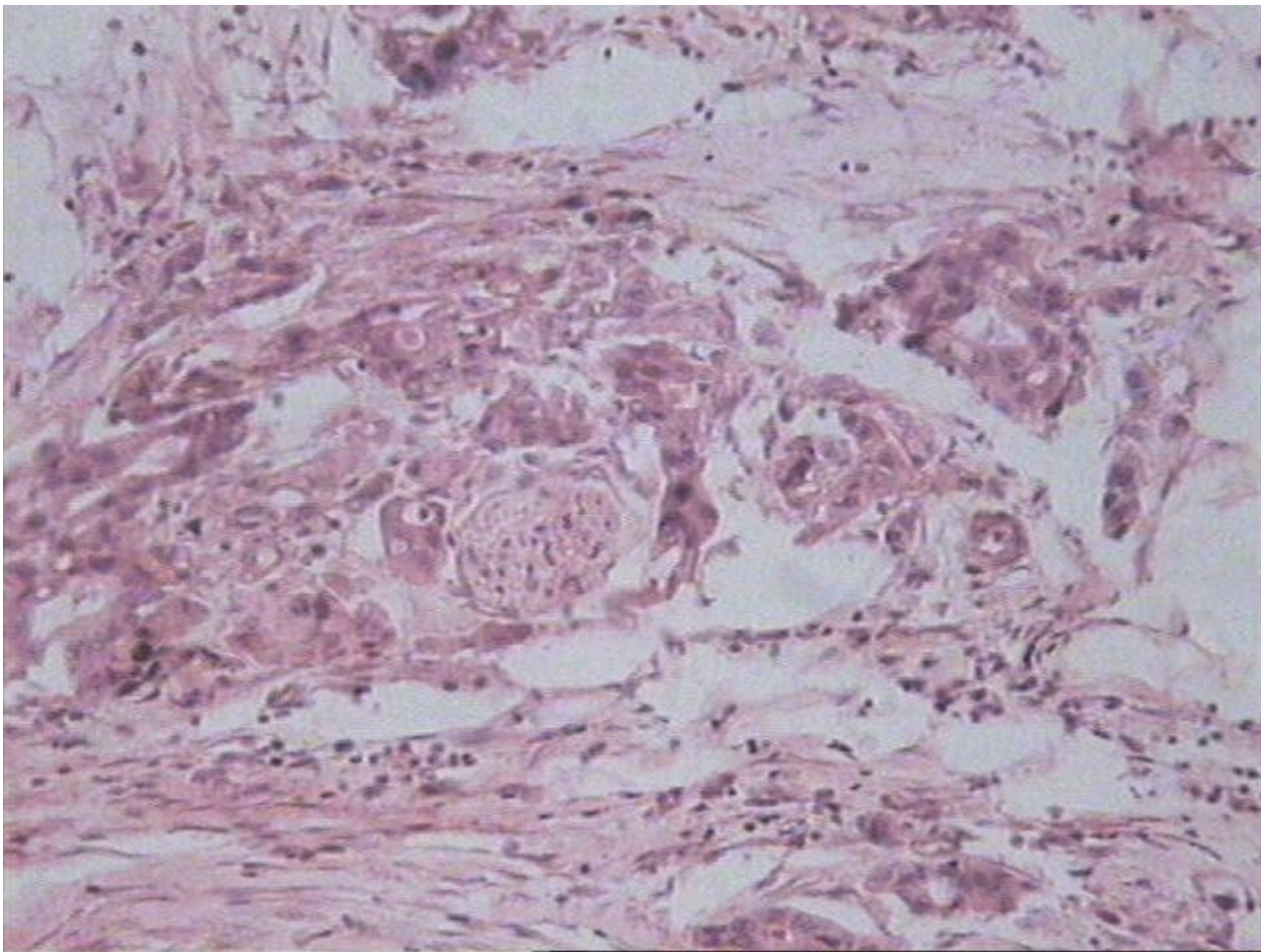


Fig. 6 Infiltración perineural en la grasa del mesocolon, Hematoxilina y Eosina x 40.

## Discusión

Este estudio incluye 178 pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de colon y recto a los cuales se les pudo realizar exéresis e incluye los años desde el 2000 hasta el 2004. El cáncer de colon y recto se presentó con mayor frecuencia a partir de la sexta década de la vida, encontrándose el mayor número de pacientes (132) en el grupo de los de 60 años o más, para el 74.2%. En orden decreciente sigue el grupo de 50 a 59 con 29 pacientes (16.3%), luego los de 15 a 49 años con 17 (9.6), coincidiendo con la bibliografía consultada que el cáncer colorectal es poco frecuente por debajo de la sexta década de la vida. (2,4, 5, 6, 16, 30-34) Con respecto al sexo no hubo una diferencia significativa entre ambos, aunque al masculino correspondieron 90 (50.5%) y al femenino menor número de pacientes, 88 (49.4%). Debemos señalar que al igual que en la bibliografía consultada, en nuestro trabajo predominó el sexo femenino en los tumores situados en el colon proximal y el masculino en los ubicados en el colon distal. (2, 23, 30, 32) Los síndromes clínicos que predominaron fueron: el general en 58 (32.6%), síndrome anémico en 57 (32.0%) el de sangramiento digestivo bajo en 52 (29.2%), el y el síndrome oclusivo en 38 (21.37%), debiéndose destacar que este último se presenta sobretodo en pacientes con enfermedad avanzada. Estos síndromes están en correspondencia con los síntomas y signos mas frecuentes que concuerdan con la literatura. (2, 5, 30, 31) En cuanto a la localización anatómica y los patrones morfológicos macroscópicos de presentación de los tumores en nuestros pacientes, se observó que el sigmoideas y el recto fueron los lugares donde más frecuentemente se localizaron los tumores, 49 (27.5%) y 32 (18.0%) respectivamente. En orden decreciente siguen el ciego con 25 (14.0%), transverso 18 (10.1%), ascendente 19 (10.7%), ángulo hepático 14 (7.9%), canal anal 5 (3.6%), descendente 6 (3.4%) y ángulo esplénico 8 (4.5%). El patrón morfológico de crecimiento macroscópico más frecuente fue en servilletero, ya que se observó en 99 tumores (55.6%), localizados en sigmoideas 42 (42.4%) y 20 (20.2%) en el recto, debiéndose señalar que está

clásicamente descrito que este aspecto se observa con más frecuencia en los tumores de colon izquierdo siendo estos últimos en estas últimas 2 décadas se observa un cambio en la frecuencia de la localización anatómica de los tumores colorrectales de distal a proximal, lo cual es explicable por el impacto que han tenido en los países desarrollados, las técnicas endoscópicas y de imagen con la realización de las mismas a pacientes mayores de 50 años y con otros factores de riesgo. En el colon transverso se observaron 13 tumores (13.1%) con esta forma de presentación, en el canal anal 5 (3.6%), ascendente, ángulo hepático, ángulo esplénico y descendente 3 respectivamente que representan el 2.2% en cada uno de ellos, en el ciego este aspecto morfológico lo mostraron 2 tumores para el 2.0%. Los tumores exofíticos se encontraron en 79 pacientes (44.3%), correspondiendo la mayoría de ellos a ciego y colon ascendente 23 (29.1%) y 16 (20.3%) respectivamente, de forma decreciente le siguen el recto 12 para el 15.2% (Fig. 1), sigmoides con 7 (8.9%) seguidos por el ángulo hepático, transverso y ángulo esplénico, como se reporta en la bibliografía. (5,26, 28, 32 35, 36) Se encontró en 1 paciente multicentricidad del tumor y la asociación con enfermedad inflamatoria intestinal del tipo colitis ulcerativa sólo se comprobó en 1 caso para el (0,7%) respectivamente. (2, 3, 5, 10) Con respecto al tamaño tumoral debe comentarse que la mayoría de nuestros pacientes presentaron tumores mayores de 2cm, encontrándose 103 que eran mayores de 2cm y menores o iguales que 5 cm (57.9%), de los cuales mostraban ulceración 49(47.6%) y perforación 8 (7.8%), tenían tumores mayores de 5 cms. 71 (39.9%), ulcerados 59 (83.1%) y perforados 14 (19.7%), encontrándose solo 4 tumores menores o iguales de 2 cms. (2.2%) y aunque el tamaño tumoral no se acepta como un factor directamente proporcional a la infiltración y las metástasis, pero si es admitido hoy que la mayoría de los cánceres colorrectales se originan a partir de los adenomas y aunque la secuencia no ha podido comprobarse directamente, sí hay evidencias indirectas que la apoyan como es la prevalencia paralela de adenomas y carcinomas, existiendo un declaje entre ambas que oscila entre cinco y siete años, entre otras evidencias, por lo que es lógico suponer que estos tumores de mas de 2cm han necesitado tiempo de evolución para alcanzar dicho tamaño.(14) Correlacionando los datos morfológicos de ulceración y perforación, estos se presentaron con más frecuencia en los mayores de 2 cms, coincidiendo con la bibliografía revisada. (8, 35) La tabla 1 recoge los aspectos microscópicos dados por, las variantes histológicas que correlacionamos con la presencia o no de inflamación crónica peritumoral que clasificamos en nula, leve, moderada y severa el tipo de infiltración tumoral así como la forma de reacción ganglionar. Se encontraron 173 pacientes portadores de adenocarcinomas de los 178 estudiados, para el 96.3%, de acuerdo al grado de diferenciación, el mayor número de los tumores fueron moderadamente con 72 para el 41.6%, bien diferenciados 62 (35.8%) poco diferenciados 23 (13.3.9%), indiferenciados 10 (5.8%) de los cuales 3 mostraban diferenciación neuroendocrina para el 1,85% (Fig.2), y mucinosos 6 (3.5%), Según el grado de diferenciación se observó predominio de los de bajo grado, revisando la bibliografía algunos autores han encontrado mayor frecuencia de los de moderado grado, pero en lo que si se coincide que influye en este aspecto es el factor subjetivo del observador y la mayor frecuencia en la literatura revisada corresponde a tumores de grado bajo por lo que hoy muchos autores prefieren este término, nuestros resultados coinciden con lo planteado. Debe destacarse que se concluyeron 6 (3.4%) casos como variantes mucinosas, en los que se encontraron células en anillo de sello en 3, pero lo que predominó fue la mucina extracelular en extensos lagos (mas de un 50 % del tumor), así como que los indiferenciados fueron 10 (5.6%). La inflamación crónica peritumoral moderada se presentó más frecuentemente, 61 (35.3%), relacionando esta con la variante histológica y grado de diferenciación obtuvimos que los adenocarcinomas moderadamente y bien diferenciados 23 (12.9%) y 28 (15.7%) respectivamente, representaron el mayor porcentaje, seguida de la respuesta inflamatoria crónica nula, 41 (23.0%), la cual fue más frecuente en los adenocarcinomas moderadamente diferenciados 21 (11.8%), seguidos de los bien diferenciados 8 (4.5%). La respuesta inflamatoria crónica peritumoral severa a linfocitos se observó en 23 pacientes (12.9%), distribuidos 15 (8.4%) en adenocarcinomas bien diferenciados, 6 (3.4%) con un grado de diferenciación moderado y solo se observó en 1 (0.6%) de los pacientes portadores de adenocarcinomas poco diferenciados y también en 1 de los indiferenciados (0.6). Debemos destacar que en los de menor grado de diferenciación, predominó la respuesta inflamatoria nula o leve. (2, 8, 23) La respuesta linfocítica parecida al Crohn se observó más frecuentemente en aquellos pacientes con respuesta inflamatoria crónica severa o moderada a linfocitos entre sus bordes y el tejido vecino. (2,5, 8, 26) Los bordes tumorales infiltrantes fueron más comúnmente encontrados con un total de 132 (74.1%) de los adenocarcinomas y en relación con el grado de diferenciación obtuvimos que en los moderadamente diferenciados se presentaron en 48 (27.0%), en los bien diferenciados en 47 (26.4%) y en 22 de los adenocarcinomas de pobre diferenciación, que representa (12.4%) del total de pacientes con adenocarcinomas, además de presentarse en todos los indiferenciados y en los mucinosos se observó en 5 (2.8%), Los bordes empujantes se observaron solo en 29 (16.2%) coincidiendo la mayoría con los bien diferenciados 16 (9.0%), y en 11 (6.2%) de los de moderado grado (Fig.3) y en solo 1 (0.6%) portador de adenocarcinoma pobremente diferenciado y en 1 (0.6%) de los mucinosos, demostrándose la mayor agresividad en estas variantes. Debe destacarse que los cánceres que mostraron bordes empujantes tenían una respuesta inflamatoria peritumoral moderada o severa. En el estudio de los ganglios regionales se observó hiperplasia ganglionar reactiva (HGR) en 84 (48.6%), 35 de los cuales correspondían con adenocarcinomas moderadamente diferenciados (10.0%) y con repuesta inflamatoria crónica peritumoral moderada o severa y en los cuales no existían extensas metástasis ganglionares y se encontraron 36 (10.3%) correspondientes a adenocarcinomas bien diferenciados, 7 (2.05%) poco diferenciados y se observó en 4 (1.1%) de los tumores indiferenciados encontrados y que no mostraban respuesta inflamatoria crónica en los bordes infiltrantes del tumor, infiltraban todas las capas del órgano y existía perforación, por lo que debe asociarse esta respuesta ganglionar como reactivo ante el proceso inflamatorio y además se encontró en estos 3 pacientes metástasis ganglionares. Debe señalarse también que de los 178 pacientes se encontraron 3 carcinomas escamosos del canal anal, 2 de ellos bien diferenciados (1.5%) y moderadamente 1 (0.7%) y carcinomas basaloides 2, 1 (0.7%) bien diferenciado y 1 (0.7%) de moderado grado, ambos de igual localización, en todos los escamosos y basaloides de cualquier grado de diferenciación el borde fue infiltrante, con predominio de la respuesta inflamatoria crónica moderada en los mismos. En los carcinomas escamosos bien diferenciados se encontró HGR en 1 que representa el 0.7%. (2, 8,23) Entre otros hallazgos morfológicos de interés se encuentran: el haber podido determinar que 12 tumores surgieron en adenomas vellosos malignizados (Fig. 4) que representan el (8.7%), del total 9 en adenomas tubulopapilares (6.5%), 2 en adenomas tubulares (1.4%). De estos pacientes se observó la presencia de otros adenomas en la piezas quirúrgicas en 6 (4.3%), 1 adenoma tubulopapilar (0.7%), 1 papilar (0.7%) y 4 adenomas tubulares (2.9%). Fue encontrada además hiperplasia polipoidea de la mucosa adyacente en 26 (5.1%) pacientes, lo cual se describe en aquellos tumores surgidos sobre lesiones adenomatosas previas, para un total de 50 pacientes (37%) con tumores donde pudo identificarse este tipo de lesiones, predominando la localización en la región rectosigmoidea con 25 (18.2%), seguidos por el transverso con 4 (2.9%) y 1 (0.7%) en el descendente, es decir predominó en la región izquierda del órgano. (2, 3, 5, 11,1 2) En la tabla 2 se

correlacionan los datos morfológicos correspondientes a extensión en la pared, con los embolismos linfáticos y venosos, infiltración perineural, metástasis ganglionares y a distancia, observándose que el mayor número de los pacientes de nuestra serie, cuando fueron intervenidos ya presentaban infiltración en toda la pared, 149 (83.7%), de los cuales 108 (72.5%) presentaban embolismos linfáticos (Fig.5), 55 (39.6%) también venosos, 54 (36.2%) tenían además infiltración perineural (Fig.6); 100 metástasis ganglionares (67.1%) y 14 metástasis a distancia (9.4%). Todos los tumores infiltrantes hasta la serosa con embolismos venosos presentaron embolismos linfáticos, así como los que tenían infiltración perineural mostraron todos embolismos linfáticos, venosos y metástasis ganglionares. Debe destacarse además que todos los cánceres con metástasis ganglionares regionales exhibían embolismos linfáticos y en todos los pacientes con metástasis a distancia hubo embolismos linfáticos, venosos, infiltración perineural y metástasis ganglionar, lo cual demuestra que estos hallazgos histológicos deben ser buscados ya que todos los autores coinciden que son de mal pronóstico, con una menor supervivencia. De los 22 tumores infiltrantes hasta la muscular (12.4%), en 8 (36.4%) se observaron embolismos linfáticos. De los 6 con infiltración en la submucosa (3.4%), 1 mostró embolismos linfáticos (16.7%) y solo 1 (0.7%) presentó un adenocarcinoma in situ. Esta tabla expresa una gran frecuencia de pacientes con embolismos linfáticos 87 (63.5%), en relación con la infiltración hasta la serosa del órgano, lo cual nos alerta para mejorar en los índices de prevención y diagnóstico precoz de esta neoplasia. (2, 5, 8, 23, 36) En la tabla 3 se muestra el pronóstico emitido en 162 de los 178 pacientes estudiados, correlacionando la clasificación TNM patológica (TNMp), con la estadificación pronóstica de Astler y Coller, así como con los estadios pronósticos de Rosai, basados en los hallazgos anatomopatológicos. No pudo realizarse este estadiamiento a 16 pacientes porque a pesar de que las piezas fueron minuciosamente revisadas, no se encontraron la cantidad de ganglios requeridos en 10 pacientes y en 2 no hubo una adecuada información de la exploración quirúrgica, ni estadiamiento clínico. Es destacable el gran número de pacientes que se ubicaron en el estadio III del TNMp, 83 (46.6%), lo cual coincide con el estadio C2 de Astler y Coller donde las probabilidades de sobrevivir a los 5 años de la resección y diagnóstico del tumor disminuyen a 23%, ya que el tumor ha invadido la pared del órgano y hay metástasis en ganglios linfáticos regionales, en correspondencia con un gran número de pacientes que tienen pronóstico regular y malo por los hallazgos anatomopatológicos. Sigue en frecuencia en nuestra serie el estadio II, que se corresponden todos con el B2, para un total de 45 (25.3%), T3 N0 M0, 39 (21.9%), donde el tumor atraviesa la capa muscular, pero no esta perforado ni invade estructuras adyacentes y tampoco presenta metástasis ganglionares ni a distancia, además en este estadio se encuentran los T4 N0 M0, infiltrantes en toda la pared y exteriorizados 6 (3.4%), en los cuales el pronóstico descendió a categorías de regular y malo por la presencia de perforación, embolismos linfáticos y venosos, infiltración perineural o pobre diferenciación tumoral datos valorados por la mayoría de los autores, como de gran valor predictivo aunque no se encuentren metástasis ganglionares y que son parámetros de la estadificación de Rosai. Solo se encontraron en un estadio I, 19 (10.7%), el T2 N0 M0, con el mayor número de pacientes 13 (7.3%), todos en B1 con buen pronóstico 11 (84.6%) y 2 con regular, que presentaron embolismos linfáticos, y los T1 N0 M0 6 (3.4%) en B1, excelentes 3 y bueno 3. Se encontraron 14 pacientes con metástasis a distancia para el 7.9%, estadio IV del TNMp y D de Astler y Coller. Sólo 4 pacientes tuvieron pronóstico de excelente lo cual representó el 2.2%, correspondiendo a Tis N0 M0 1 (1%), T1 N0 M0 2 (2%) en correspondencia con los Estadios 0 y I del TNMp y A y B1 de la de Astler y Coller surgidos todos en adenomas papilares (vellosos) malignizados. Al distribuir los adenomas malignizados según el estadio del TNMp en que se encontraban, se observó que de los 12 surgidos en lesiones vellosas, 1 (0.7%), se ubicó en TisN0M0, 4 (2.91%) en T1N0M0, 1 (0.7%) en T2N0M0, 2 (1.45%) en T2NXM0, 3 (2.18%) en T4N1M0 y 1 (0.7%) en T4N2M0, los adenomas tubulopapilares que fueron 9 (6.56%), 2 (1.45%) en T2N0M0, 2 (1.45%) en T3N1M0, 1 (0.7%) en T3N2M0, 1 (0.7%) en T4N1M0, 1 (0.7%) en T4N2M0 y 2 (1.45%) en T2NXM0, y de los 2 (1.45%) adenomas tubulares: 1 (0.7%) en T3N1M0 y 1 (0.7%) en T3N2M0. (2, 3, 5, 8, 23, 26, 36) Realizamos la evolución de los pacientes incluidos en el trabajo en los años 2000 al 2002. De esta manera de los 22 pacientes estudiados en el año 2000, a los 3 años de postoperados, están vivos y sanos 8 (36%), fallecidos 8 (36%), vivos que no han tenido seguimiento médico 5 (23%), y vivos con la enfermedad 1 (5%). Distribuidos por estadios vemos como 5 pacientes (23%) del estadio II del TNMp, del III 1(5%) y del I, 1(5%) están vivos y sanos; hay 4 fallecidos del estadio III, 2 que no pudieron ser estadiados, correspondientes a T3NXM0 y T4NXM0, 1 (5%) y 1 (5%) respectivamente y del estadio I, 1(5%) que a los 2 años de postoperado presentó recidiva tumoral con ganglios metastásicos y falleció. Del estadio IV, 1 (5%). Conocemos que están vivos 5, pero que no han llevado tratamiento oncológico post quirúrgico, ni han sido evolucionados posterior a la cirugía, vivos con la enfermedad 1 (5%) que presentó una recidiva tumoral y fue intervenido. Coincidiéndose con la literatura en que a medida que el estadio TNMp y de Astler y Coller avanza, la supervivencia a los 5 años desciende. (2, 3, 4, 8, 23, 26, 36) Los 28 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el año 2001, a los 2 años de postoperados de ellos han fallecidos 16 (57%), están vivos y sanos 9 (32%), vivos no evolucionados luego de la intervención 2 (7%) y vivos con la enfermedad 1 (4%). Correlacionados con los estadios vemos que el mayor número de fallecidos corresponde al estadio III del TNMp, seguidos por el IV, con 8 y 4 respectivamente, así en el estadio III se distribuyen en T3N1M0 4 (14%), T3N2M0 3 (11%) y T4N2M0 1 (4%); en el IV han fallecido, 3 (11%) ubicados en T4N2M1 y 1 (4%) en T4N1M1, lo cual se explica por la extensión de la enfermedad en el momento de la intervención quirúrgica y el diagnóstico anatomopatológico, que los ubicó en estos estadios avanzados de la enfermedad, debe señalarse que 2 pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato, por peritonitis difusa, en 1 de ellos causada porque el tumor estaba perforado y en el acto quirúrgico ya existía la sepsis peritoneal y también metástasis hepática, el paciente restante era portador de una cardiopatía isquémica que se descompensa en el postoperatorio inmediato y fallece por esta causa. En el estadio II hay 1(4%) que se corresponde con T3N0M0 que presentó una trombosis mesentérica 4 meses después de la intervención quirúrgica. De los pacientes no estadiados hay 3 fallecidos, que corresponden 2 (7%) a T2NXM0 y 1 (4%), cuya causa fue la enfermedad metastásica con el estadio neoplásico final. Los vivos y sanos se distribuyen 5 en el estadio II, de ellos 4 (14%) en T3N0M0, 1 (4%) en T4N0M0, T1N0M0 del estadio I y TisN0M0 del estadio I, 1 (4%). El mayor número de pacientes vivos y sanos corresponden al estadio II distribuidos 4 (14%) en T3N0M0 y 1 (4%), seguidos del estadio III, 2 (7%). El paciente vivo con la enfermedad corresponde al estadio III, T3N1M0, el cual se intervino de una recidiva tumoral, de los 2 pacientes vivos que no han sido evolucionados corresponden a T3N0M0 estadio II y T3N1M0 estadio III, 1 (4%) respectivamente. Esta evolución de los pacientes del 2001, demuestra que a medida que el estadio TNM y de Astler y Coller avanza, y en los cuales se encuentran mas frecuentemente factores adicionales de mal pronóstico, como son embolismos linfáticos y venosos, e infiltración perineural, la supervivencia a los 5 años desciende. (2, 3, 5, 8, 23, 26, 36, 37) De los 47 pacientes estudiados en el año 2002, es decir, con solo 1 año de postoperado, 27 (57%) están vivos y sanos, 9 (19%) fallecidos, 7 (15%) vivos con la enfermedad y 3 (6%) vivos que no han llevado tratamiento oncológico y no han sido seguidos. Distribuidos por estadios vemos que los fallecidos corresponden 2 (4%) al estadio II, ubicados en T3N0M0, 5 al estadio III, 3 (6%)

T3N2M0 y 2 (4%) T4N2M0. Los vivos y sanos corresponden 4 al estadio I (T2N0M0), 10 del estadio II, de ellos 8 (17%) T3N0M0 y 2 (4%) del T4N0M0, 12 del estadio III, de los cuales 5 (11%) están ubicados en T3N1M0, 6 (13%) en T3N2M0, 1 (2%) en T4N1M0 y hay 1 paciente vivo y sano no estadiado, T2NXM0. De los 8 vivos con la enfermedad, 2 (4%) T2N0M0 estadio II, 3 estadio III, que corresponden 2 (4%) a T3N1M0 y 1 (2%) T3N2M0, que presentan recidiva tumoral, 1 (2%) del estadio IV con metástasis hepática en el momento del diagnóstico y 1 (2%) no estadiado por carecer del número de ganglios necesarios para el estadiamiento, que también presenta recidiva tumoral. Debe señalarse que solo tienen estos pacientes 1 año del diagnóstico, pero se destaca como la mayoría de los pacientes de mala evolución se ubicaron en un estadio III, lo cual coincide con lo revisado en la literatura. (2, 3, 5, 8, 23, 26, 36, 37) En la tabla 4 recogemos el total de fallecidos desglosados por año con las causas de muertes directas Han fallecido 33 pacientes que representan el 24.44% del total de pacientes, corresponden al 2000, 8 que representa el 24.2% del total de fallecidos, al 2001 corresponden 16 (48.5%) y 9 (27.3%) al 2002. La causa de muerte directa en 28 (84.8%) fue la enfermedad neoplásica, es decir el mayor número de ellos, así en estadio neoplásico final, fallecen 8 (24.2%) en el 2000, 12 (36.4%) en el 2001, y 8 (24.2%) en el 2002. Las metástasis en orden de frecuencia fueron en primer lugar a hígado, seguidas de hígado y pulmón y en 1 paciente hígado pulmón y metástasis ósea. La peritonitis difusa con sepsis generalizada y shock séptico, ocurre en 2 (6.1%) pacientes en el año 2001, que fallecen en el postoperatorio inmediato, uno de ellos presentaba un tumor perforado y ya en el acto quirúrgico la sepsis intraabdominal estaba presente, también en este año 2 pacientes (6.1%) fallecen por otras causas, así uno era portador de Cardiopatía Isquémica y se descompensa en el postoperatorio inmediato por lo cual fallece y el paciente restante presentó una Trombosis Mesentérica 4 meses después de postoperado, por lo que fallece. En el 2002, también 1 paciente (3%), se descompensa de la Cardiopatía Isquémica de la cual era portador y fallece por dicha causa. Debe destacarse que el mayor número de fallecidos se corresponde con estadios avanzados de la enfermedad como fue discutido anteriormente, en que ya existe infiltración de la pared del órgano, metástasis ganglionares, metástasis a distancia, o presencia de factores adicionales de mal pronóstico como son los embolismos linfáticos, venosos y la infiltración perineural, lo cual coincide con lo revisado en la literatura. (21, 5, 8, 23, 26, 36)

Tabla No. 1 Estudio anatomopatológico del cáncer de colon y recto en pacientes operados en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro 2000 - 2004 Aspectos microscópicos.

Variante histológica. Grado de diferenciación	Total	%	Inflamación crónica peritumoral								Bordes tumorales				HGR	
			Nula		Leve		Mda		Severa		Infiltrantes		Empujantes			
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Béla	62	35,8	8	12,9	16	25,8	23	37,1	15	24,2	47	75,8	16	25,8	36	58,1
Moderadamente	72	41,6	21	29,2	17	23,6	28	38,9	6	8,33	48	66,7	11	15,3	36	48,6
Poco	23	13,3	3	13,0	12	52,2	7	30,4	1	4,36	22	95,7	1	4,3	7	30,4
Indiferenciado	10	5,8	5	50,0	2	20,0	2	20,0	1	10	10	100,0	0	0	4	40,0
Mucinoso	6	3,5	4	66,7	1	16,7	1	16,7	0	0	5	83,3	1	16,7	2	33,3
Total	173	100,0	41	23,7	48	27,7	61	35,3	23	13,3	132	76,3	29	16,8	84	48,6

Fuente: Departamento de Anatomía Patológica.

HGR: Hiperplasia ganglionar reactiva.

Tabla 1.

Tabla No.2: Estudio anatomopatológico del cáncer de colon y recto en pacientes operados en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, 2000-2004. Propagación del tumor.

n=178

Extensión en la pared	No.	%	Embolismo linfático		Embolismo venoso		Infiltración perineural		Metástasis ganglionar		Metástasis a distancia	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa	1	0,7										
Submucosa	6	3,4	1	16,7								
Muscular	22	12,4	8	36,4			1	4,5				
Serosa	149	83,7	108	72,5	55	36,9	54	36,2	100	67,1	14	9,4
Total	178	100	117	65,7	55	30,9	55	30,9	100	56,2	14	7,9

Tabla 2.

Tabla No. 3: Estudio anatomopatológico del cáncer de colon y recto en pacientes operados en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, 2000-2004. Correlación entre las clasificaciones pronósticas.

Clasificación T N M Estadios	No.	%	Clasificación de Astler y Coller								Clasificación de Rosai												
			A		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		C <sub>1</sub>		C <sub>2</sub>		D		Excelente		Bueno		Regular		Malo		
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1	0,6	1	100,0									1	100,0									
Subtotal	1	0,6	1	100,0									1	100,0									
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	6	3,4			6	100,0							3	50,0	3	50,0							
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	13	7,3			13	100,0									11	84,6	2	15,4					
Subtotal	19	10,7			19	100,0							3	15,8	14	73,7	2	10,5					
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	39	21,9			39	100,0									16	41,0	21	53,8	2	5,1			
T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	6	3,4			6	100,0									3	50,0	3	50,0	3	1,7			
Subtotal	45	25,3			45	100,0									16	41,0	24	53,3	5	6,8			
C <sub>1</sub> q <sub>1</sub> r <sub>1</sub>									4	100,0							18	41,9	26	58,1			
C <sub>1</sub> q <sub>2</sub> r <sub>1</sub>																			4	10,0	36	90,0	
Subtotal	43	24,2							4	100,0									4	10,0	39	90,0	
C <sub>1</sub> q <sub>1</sub> r <sub>2</sub>																					22	26,5	
Subtotal	83	46,6								83	100,0										22	26,5	
C <sub>1</sub> q <sub>1</sub> r <sub>1</sub> T <sub>1</sub>																						14	100,0
Subtotal	14	7,9									14	100,0										14	100,0
No estadados	16	9,0																					
Total	178	100,0	1	0,6	19	10,7	45	25,3		83	46,6	14	7,9	4	2,2	30	16,9	27	15,2	80	44,9		

Tabla 3.



Tabla No. 4: Estudio anatomopatológico del cáncer de colon y recto en pacientes operados en el "Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro". 2001-2002. Fallecidos. Causas de Muerte.

Años	Fallecidos		Estadio Neoplásico Final		Peritonitis Difusa		Otras	
	#	%	#	%	#	%	#	%
2000	8	24,2	8	24				
2001	16	48,5	12	36	2	6	2	6
2002	9	27,3	8	24			1	3
Total	33	100,0	28	85	2	6	3	9

Fuente: Archivo de expedientes clínicos.  
Departamento estadística Dirección Provincial de Salud.

Tabla 4

## Bibliografía

- 1- Programas nacionales de la lucha contra el cáncer: Directrices sobre política y gestión. Ginebra. OMS, 1995
- 2- De Vita VT, Hellman S. Cancer: Principles and practices. 6 ed. Lippincott. Williams & Wilkin, 2000 (monografía en CD-ROM).
- 3- Holland-Frei. Cancer Medicine. 5 ed. London: B. C. Decker, 2000 (monografía en CD-ROM).
- 4- Rodríguez Gardón I, Cáncer rectocólico. Rev Cubana Med Gen Integr 2001;17(2):179-84.
- 5- Cotran RS, Kumar U, Robbins SL. Patología estructural y funcional. Madrid: 6 ed, McGraw-Hill, 2000. p. 861-74.
- 6- Anuario Estadístico. MINSAP. Año 2000.
- 7- Bond JH. Colon surveillance for neoplasia. Gastrointés Endoscopy 1999;49(3):35-9.
- 8- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 6 ed. Minnesota: Mosby, 2000 (monografía en CD-ROM).
- 9- Kim YI, Baik HW, Fawaz K. Effects of folate supplementation on two provisional molecular markers of colon cancer. Am J Gastroenterol 2001;96(1):184-95.
- 10- Willet WC. Diet and cancer: one view at the start of the millenium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(1):3-8.
- 11- Terry P, Ekbon A. Long-Term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. Int J Cancer 2001;15; 91(4):585-7.
- 12- Gonzales Asanza C, Vaquero Martín J. Polipos y poliposis colorectales. En: Senent Sánchez C. Patología del colon: Tumores. Madrid: IDEPSA; 1998. p. 4-15.
- 13- Colbert LH, Hartman TJ, Malila N. Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum cohort of male smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(3):265-8.
- 14- Chávez FJ, Romero T, González S, Lence J, Santos T. Riesgo de morir por cáncer en Cuba. Rev Cubana Oncol 1997;13(1):5-11
- 15- Soriano J, Galán Y, Loaces P, Martín A, Arebóla JA, Carrillo G. Incidencia en Cuba del cáncer en la tercera edad. Rev Cubana Oncol 1998;14(2):121-8.
- 16- Camacho Rodríguez R, Fernández Garrote L, Martín Garas A, Abascal Ruiz ME, Díaz Cabrera M. El programa nacional de control de cáncer en Cuba. Rev. Cubana Med Gen Integral 1994;10(3):215-9.
- 17- Anuario Estadístico. MINSAP. Año 2002.
- 18- Romero T, Camacho R, Fernández L, Grau J, Chacón M. Actualidad y proyecciones del departamento del programa nacional de control de cáncer. Rev Cubana Oncol 1996;12(2):126-30.
- 19- Suárez López F, Santo Ruzo J, Vázquez Iglesias JL. Tumores malignos. En: Vázquez Iglesias JL. Colonoscopia: diagnóstico y terapéutica. La Coruña; 1998. p. 233-54.
- 20- Glem Steek JR. Cáncer de colon y recto. En: Murphy GP. Oncología Clínica: Manual de la American Cancer Society, 2 ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1996. p.267-82.
- 21- Vega A, Barros F, Leonart ME, Ramon y Cajal S, Carracedo A. HRAS1 minisatellite alleles in colorectal carcinoma: relationship to microsatellite instability. Anticancer Res 2001;21(4A):2855-60.
- 22- Ortego Fernández de Retana J. y colabores. Papel del Patólogo frente al Carcinoma Colorectal. Boletín oncológico 2000;14.
- 23- Compton CC. Update protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: A basis for checklists. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1016-25.
- 24- Galbán García E. Comentarios al artículo Pesquizaje del cáncer de colon en Israel. Rev. Cubana Med Gen Integr 1994;10(1):86-8.
- 25- Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recomendations for a minimum number of recovered Lymph nodes based on predictive probabilities. Am J Surg Pathol 2002; 26(2):179-89.
- 26- Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke, van Krieken JHJM. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J clin Oncol 2002;20(7):17.
- 27- Navarro S, Ballester J, Sempere A, Llombart-Bosch A. Valoración patológica de las piezas en la cirugía del cancer de colon. Cir. Andal. 2001;12:302-4.
- 28- Peu Fernández JM. Pólipos de colon. En: Fundamentos de colonoscopia diagnóstica y terapéutica. Barcelona: Laboratorios Manarini, 1996:35-7.
- 29- International Union Against Cancer: TNM Clasification of Malignant Tumours. 5ed 1997: 32-33, 40-43
- 29-e intestino grueso y delgado. En: Claude Bennet J. Cecil. Tratado de medicina interna. 20 ed. México DF: MC Grau-Hill Interamericana 1997:827-35.
- 30- Carrano PG. Segala

M , Cesana BM , Tiberio G. Obstructing colonic cancer : failure and survival over a ten-year follow-up after one stage curative surgery. *Dis colon Rectum* 2001;44(2): 243-50. 31 - Sabiston DC. *Tratado de Patología Quirúrgica: bases biológicas de la practica quirúrgica moderna*. 13 ed. México: Interamericana; 1988. 32- Bockus HL. *Gastroenterología*. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 1984. 33- Mc CashLand TM, Brand R, Lyder. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):882-6. 34- Situm M, Dogas Z, Vujovic Z. Increased incidence of colorectal cancer in the split-dalmatia epidemiological study. *Croat Med J* 2001;42(2):181-7. 35- Kim HJ, Ha HK, Cho KS. CT features of primary colorectal signet-ring cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2001 mar-apr; 25(2):225-30. 36- Khan S Pawlak SE, Eggenberger JC. Acute colonic perforation associated with colorectal cancer. *Am Surg* 2001;67(3):261-4. 37- Buyse M , Piedbois P. Should Dukes'B patients receive adjuvant therapy ? A statist perspective. *Semin Oncol* 2001;28 ( Suppl 1):20-4.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28