



# INFLUENCIA DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL Y CARÁCTER MUCOSECRETOR EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL.

## THE INFLUENCE OF HISTOLOGICAL DIFFERENTIATION AND MUCOSECRETOR CARCINOMA ON THE PROGNOSIS OF COLO-RECTAL CANCER

Sanz O, González-Ganso A, Alvarez-Prida E, Turienzo A, Pastor E, Canseco R, Simo V, Diago MV.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de León

### PALABRAS CLAVE:

Cáncer colorrectal. Pronóstico. Grado de diferenciación. Mucosecretor.

### KEY WORDS:

Colorectal neoplasms. Prognosis. Degree of differentiation.  
Adenocarcinoma, Mucinous.

### Correspondencia:

OSCAR SANZ GUADARRAMA  
Plaza Cofradías n° 3, 1°G  
24007 León

Tel.: 987070157 • 617725188  
oscsang@ono.com

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Implicación del grado de diferenciación tumoral y el carácter mucosecretor en el pronóstico del adenocarcinoma colorrectal. **MÉTODO:** 2.060 pacientes con adenocarcinoma de colon y/o recto de enero 1993 a diciembre 2002. 1226 varones, 834 mujeres, edad media 70.4 años (25-96). 13.9% fueron mucosecretores. Estudio inferencial mediante tablas de contingencia y chi-cuadrado ( $\alpha = 0,05$ ), regresión logística con odds ratio e intervalo de confianza del 95%. Análisis de supervivencia mediante el procedimiento de Kaplan y Meier. **RESULTADOS:** 10% de los adenocarcinomas en menores de 40 años fueron pobremente diferenciados, frente al 4.6% en mayores de 80 años. De los adenocarcinomas pobremente diferenciados, 48% asientan en colon derecho; al igual que el 47% de los tumores mucosecretores. El 28% de los tumores bien diferenciados presentaron infiltración ganglionar, el 47.5% de los moderadamente diferenciados y el 58.2% de los pobremente diferenciados. En el estudio multivariante los tumores moderadamente diferenciados tuvieron mayor probabilidad de presentar afectación ganglionar  $od\ 2.29\ (1.85-2.83)$  y metástasis hepáticas  $od\ 1.48\ (1.12-1.95)$  que los bien diferenciados; y en mayor medida los pobremente diferenciados con  $od\ 3.51\ (2.28-5.41)$  y  $od\ 2.67\ (1.64-4.33)$  respectivamente. El 14.3% de los tumores mucosecretores presentaron metástasis peritoneales, frente al 5.5% de los no mucosecretores. **CONCLUSIONES:** Los tumores pobremente diferenciados y mucosecretores son más frecuentes en pacientes jóvenes y en tumores del colon derecho. Cuanto menor es el nivel de diferenciación, mayor es la incidencia de casos con afectación ganglionar y la probabilidad de presentar metástasis hepáticas. La supervivencia a 5 años desciende al empeorar el grado de diferenciación tumoral.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To establish the significance of histological degree of tumoral differentiation and its mucinous nature on colorectal cancer prognosis. **PATIENTS AND METHODS:** 2060 patients were diagnosed of colorectal adenocarcinoma between January 1993 and December 2002; 1226 were male and 834 female, with a mean age of 70.4 (25-96) years; 13,9% showed mucinous nature. Inferential statistics included: contingency tables, chi-square test (significance level  $\alpha = 0,05$ ). Logistic regression included: odds ratio (confidence interval of 95%). Survival analysis was carried out by Kaplan-Meier method and Log-Rank test. **RESULTS:** 10% of those colorectal cancers presenting in younger than 40 years old patients were poorly differentiated against 4,6% in older than 80. 48% of poorly differentiated cancers were located in right colon, so did 47% of the mucinous type. Lymph node involvement was present in 28%, 47,5% and 58,2% of well differentiated, moderately and poorly differentiated colorectal cancers respectively. Multivariate analysis showed that moderately differentiated tumors have a higher probability of nodal involvement (OR 2,29 and CI:1.85-2.83) and liver metastasis (OR 1,48 and CI:1.12-1.95) than well differentiated ones. Even a higher probability was noted for poorly differentiated tumors with respect to these two variables, namely OR 3.51 (CI: 2.28-5.41) and OR 2.67 (CI: 1.64-4.33) respectively. Peritoneal metastasis was present in 14,3% of mucinous tumors against 5,5% of non-mucinous type. **CONCLUSIONS:** Poorly differentiated and mucinous type tumors are more frequent in younger patients and in the right side of colon. The less the degree of differentiation is, the higher the incidence of nodal involvement and the probability of liver metastasis. Five year survival decreases as tumoral degree of differentiation worsens.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto es el tipo de neoplasia maligna más incidente en los países desarrollados considerando globalmente a hombres y mujeres.

El diagnóstico del cáncer colorrectal (CCR) es anatómico-patológico, se usa la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (1), la clasificación de Dukes o alguna de sus modificaciones (Asler-Coller...)(2). Es fundamental la identificación de grupos de pacientes de riesgo y factores pronósticos, para ofrecer un tratamiento multidisciplinario individualizado que reduzca la morbi-mortalidad y mejore los índices de supervivencia y la calidad de vida.

El CCR es el tercero más frecuentemente diagnosticado, y es la segunda causa de muerte en Estados Unidos. En los países occidentales afecta a una de cada 20 personas. La tasa de incidencia ajustada de CCR en Europa (EUROCORE, 1985-1989) (3) es de 28,6/100.000 habitantes. El CCR en España en 1994 supuso el 11,46% de todos los tumores malignos; tasa de mortalidad bruta de 25,8 por 100.000 habitantes. En Castilla y León, los cánceres de colon y recto presentan una incidencia media de 60 casos por cada 100.000 habitantes.

El grado de diferenciación tumoral, y el subtipo mucoscretor han sido clásicamente vinculados a un deterioro en la supervivencia de estos pacientes (4). El objetivo de este trabajo es establecer la influencia en el pronóstico de estas características histológicas, en los adenocarcinomas de colon y recto tratados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de León.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1993 y diciembre de 2002, se han intervenido en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de León 2.060 pacientes con adenocarcinoma de colon y/o recto. La recogida de datos es retrospectiva hasta 1997 y prospectiva desde entonces, hasta diciembre 2003 en que se realiza un corte transversal para actualizar la supervivencia. No se excluyó a ningún paciente, pérdida de historias 1.4%.

1.226 varones y 834 mujeres, con el pico de mayor incidencia en la octava década de la vida, y 118 adenocarcinomas (5,72%) en pacientes menores de 50 años. En colon derecho asientaron 571 adenocarcinomas, 763 en colon izquierdo, y 758 tumores a nivel de recto.

En la población de estudio se encontró afectación ganglionar en 746 pacientes, (36,21%), 306 pacientes con metástasis hepáticas (14,85%), 139 metástasis peritoneales (6,74%) y en 41 pacientes se encontraron metástasis en otras localizaciones (1,99%). Todos los pacientes son etiquetados siguiendo las clasificaciones de la UICC y de Astler-Coller, encontrando 157 pacientes en estadio A, 233 en estadio B1, 681 en B2, 68 en C1, 490 en estadio C2 y 394 en estadio D.

## ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realiza en un ordenador personal Pentium IV a 450 MHz, utilizando Microsoft Access 2000, y SPSS versión 12.01.

La primera parte del análisis comprende la descripción de datos y el estudio inferencial, con el objetivo de deducir resultados con una cierta probabilidad. Para analizar la existencia de relación entre variables de la misma población, empleamos

tablas de contingencia y los estadísticos chi-cuadrado y V de Cramer, con valor de 1 cuando la asociación es perfecta. Nivel de significación  $\alpha = 0,05$ , nivel de confianza del 95%.

En la segunda parte se empleó la regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de un suceso en función las variables independientes y de los coeficientes estimados. Se presentan los odds ratio y su intervalo de confianza para el 95%.

Por último se ha realizado un análisis de supervivencia, utilizando el procedimiento de Kaplan y Meier, comparando factores mediante el test de Log-Rank.

## RESULTADOS

### CON RESPECTO AL SEXO

El grado de diferenciación tumoral fue bien diferenciado (BD) en 792 pacientes, moderadamente diferenciado (MD) en 758 y pobremente diferenciado (PD) en 100, sin diferencias en la distribución entre ambos sexos. En el informe anatómico-patológico 13.9% del total son etiquetados como mucoscretos por presentar componente mucinoso en más del 50% de las células (5). No hay diferencia significativa por sexos respecto a la incidencia de tumores mucoscretos ( $p=0.322$ ); en mujeres el 14.7% y en hombres el 13.2%.

### CON RESPECTO A LA EDAD

Los tumores PD son más incidentes en los pacientes menores de 40 años 10.34%, frente al 6.55% de los tumores en pacientes entre 41 y 60 años, 6.13% de los pacientes entre 61 y 80 años y 4.6% de los mayores de 80 años, aunque en esta población no alcanza significación estadística ( $p=0.802$ ). La distribución de los tumores bien y moderadamente diferenciados es similar en los diferentes grupos de edad.

El carácter mucoscretor es más frecuente entre los jóvenes que en edades avanzadas; está presente en el 22.22% de los menores de 40 años, y en el 13.74% de los mayores de 80 años.

### SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL

Al relacionar la localización tumoral con el grado de diferenciación, la mayoría de los tumores son bien o moderadamente diferenciados, 48.3 y 45.7% respectivamente. Del 6% de tumores PD, casi la mitad, 48 asientan en colon derecho, 24 en colon izquierdo y 26 en recto. De los tumores BD, 28.2% asientan en colon derecho, 36.9% en colon izquierdo y 34.9% en recto. La distribución en las tres localizaciones de los MD es 25%, 37.2% y 37.8% respectivamente.

La probabilidad de que el tumor localizado en colon derecho sea pobremente diferenciado (10.5%), es el doble que la del resto de localizaciones (4 y 4.4% en colon izquierdo y recto respectivamente). Hay evidencia estadística a favor de la asociación entre las variables localización y la pobre diferenciación tumoral ( $p<0.05$ ); la intensidad de la relación es baja (V de Cramer 0.088).

El 47% de los tumores mucoscretos se localizan en colon derecho. De todos los adenocarcinomas de colon derecho, el 23.5% presentó el carácter mucoscretor, frente al 10.2% de los localizados en colon izquierdo y el 10.2% de los de recto. Hay evidencia estadística ( $p<0.05$ ) para afirmar vin-

culación ente los tumores localizados en colon derecho y el carácter mucosecretor, y por otro lado, los tumores de colon izquierdo y recto con la modalidad no mucosecretor. La intensidad de la relación no es muy elevada (V de Cramer 0.172).

**AFECTACIÓN GANGLIONAR**

Cuanto menor es el grado de diferenciación tumoral, mayor es la probabilidad de encontrar adenopatías infiltradas en el estudio anatómo-patológico, como se muestra en la **Tabla I**; la evidencia estadística a favor de la relación entre las variables ( $p < 0.000$ ), es alta (V de Cramer 0.218).

En el estudio multivariante la presencia de adenopatías infiltradas está influenciada por el sexo y el grado de diferenciación tumoral; las variables localización y mucosecretor no son relevantes para pronosticar la variable dependiente "afectación ganglionar". En la variable sexo, la categoría varón es un factor protector para la afectación ganglionar, odds ratio 0,734 (I.C. 95% 0,597-0,903). En la variable diferenciación, los tumores MD tienen mayor probabilidad de presentar afectación ganglionar que los BD, odds ratio 2,293 (I.C. 95%: 1,855-2,834); los tumores PD tienen todavía mayor probabilidad, odds ratio 3,516 (I.C. 95%: 2,283-5,412).

**Tabla I.**

**PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR DEPENDIENDO DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL**

|                       | DIFERENCIACIÓN |        |        | TOTAL  |       |
|-----------------------|----------------|--------|--------|--------|-------|
|                       | BD             | MD     | PD     |        |       |
| AFECTACIÓN GANGLIONAR | gg-            | 72,0%  | 52,5%  | 41,8%  | 61,3% |
|                       | gg+            | 28,0%  | 47,5%  | 58,2%  | 38,7% |
| TOTAL                 | 100,0%         | 100,0% | 100,0% | 100,0% |       |

BD: Bien diferenciado; MD: Moderadamente diferenciado; PD: Pobremente diferenciado.  
gg-: No afectación ganglionar; gg+: Afectación ganglionar.

**METÁSTASIS HEPÁTICAS**

Al analizar las variables independientes: diferenciación, localización, carácter mucosecretor y sexo con respecto a la variable dependiente "metástasis hepática al diagnóstico", a diferencia del caso de la afectación ganglionar, sólo es relevante la variable diferenciación tumoral. De tal forma que los tumores MD tienen mayor probabilidad de presentar metástasis hepáticas que los BD, odds ratio 1,482 (I.C. 95%: 1,122-1,957); alcanza todavía mayor probabilidad en los tumores PD, odds ratio 2,672 (I.C. 95%: 1,646-4.338).

**OTROS RESULTADOS**

Los tumores mucosecretores tienen mayor probabilidad de presentar afectación ganglionar, mayor probabilidad de que el tumor infiltre serosa (T3) o infiltre órganos vecinos (T4) y, mayor probabilidad de presentar metástasis peritoneales al diagnóstico; sin embargo, la probabilidad de presentar metástasis hepáticas es la misma que en los tumores no mucosecretores. **Tabla II.**

**Tabla II.**

**PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR, INFILTRACIÓN DE SEROSA, METÁSTASIS HEPÁTICAS Y PERITONEALES EN PACIENTE CON TUMORES MUCOSECRETORES Y NO MUCOSECRETORES**

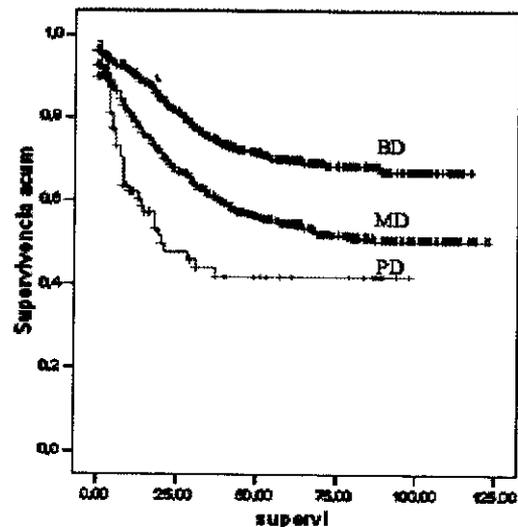
|          | MUCO   | NO MUCO |         |
|----------|--------|---------|---------|
| gg+      | 41.75% | 35.32%  | p=0.029 |
| T3-T4    | 89.47% | 74.7%   | p<0.01  |
| MET HEP  | 14.03% | 14.98%  | p=ns    |
| MET PERI | 14.38% | 5.52%   | p<0.01  |

MUCO: Tumor mucosecretor; NO MUCO: Tumor no mucosecretor  
gg+: Afectación ganglionar; MET HEP: Metástasis hepáticas;  
MET PERI: Metástasis peritoneales

La distribución y proporción de los CCR en los seis estadios anatómo-patológicos de Astler-Coller, según su grado de diferenciación tumoral y presencia o no del carácter mucosecretor se representa en la **Tabla III**. De los tumores BD el 65.01% se diagnostican en estadios precoces, cuando todavía no hay afectación ganglionar ni a distancia; con respecto a los tumores MD el 54.47% se diagnostican cuando ya hay afectación ganglionar o a distancia, y ese porcentaje sube al 71% cuando el CCR es pobremente diferenciado.

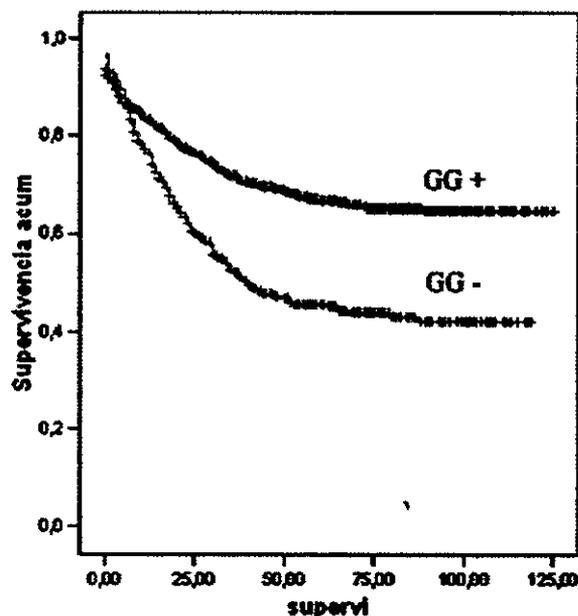
El análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan y Meier según el factor "diferenciación tumoral", confirma la

**Funciones de supervivencia**



**Figura 1.-** Curvas de supervivencia dependiendo del grado de diferenciación tumoral.  
BD: Bien diferenciado; MD: Moderadamente diferenciado; PD: Pobremente diferenciado.  
La supervivencia a 5 años de los adenocarcinomas de colon y recto bien diferenciados es 70%, los moderadamente diferenciados 55% y los pobremente diferenciados 41%.

### Funciones de supervivencia



**Figura 2.-** Curvas de supervivencia considerando el carecer afectación ganglionar.  
GG+: Afectación ganglionar; GG-: No afectación ganglionar.  
Los tumores con afectación ganglionar tienen una supervivencia un 25% menor que los pacientes sin afectación ganglionar. Log Rank 52,85 ( $p=0,0000$ ).

significación estadística. Los CCR BD tienen mayor supervivencia que los MD y éstos, a su vez, mayor que los PD; Log Rank 56,31 ( $p=0,0000$ ) (Fig. 1). Los CCR que no presentan el carácter mucosecretor tienen mayor supervivencia a 5 años que los tumores mucosecretos, pero sin significación estadística.

El segundo factor que más repercusión tiene en el empeoramiento de la supervivencia de los pacientes con CCR es la presencia de afectación ganglionar, después de la afectación a distancia (Fig. 2).

### DISCUSIÓN

El estudio histológico de los CCR nos revela que la mayoría son bien o moderadamente diferenciados y no mucosecretos, y que los adenocarcinomas PD y/o mucosecretos tienen más tendencia a presentarse en colon derecho y en pacientes jóvenes. Estos dos caracteres predisponen a la infiltración ganglionar e invasión a distancia, con lo que ello implica en el pronóstico, como se concluye en publicaciones anteriores (6).

Chiangy cols.(7) en 2003, concluyen que al aumentar la edad mejora el grado de diferenciación celular. En nuestros datos no hay volumen suficiente de pacientes menores de 30 años como para ofrecer un dato significativo, sin embargo, se encuentran datos que concuerdan con la conclusión de Chiang; la tasa de tumores PD en menores de 50 años es 2,22 veces mayor que la encontrada en mayores de 80 años. Tres de los cinco adenocarcinomas colorrectales en menores de 31 años son mucosecretos, el 22,2% en los menores de 41 años,

frente al 12,99% de los tumores que aparecen en pacientes mayores de 80 años. El carácter mucosecretor es más frecuente en pacientes jóvenes, en el colon proximal y en estadios avanzados (8).

La mitad derecha del colon es la localización donde hay más probabilidad de que el adenocarcinoma sea indiferenciado o mucosecretor, con las implicaciones que esto tendrá sobre la probabilidad de aparición de metástasis peritoneales o infiltración ganglionar. Diagnosticar mediante colonoscopia un tumor de colon derecho como pobremente diferenciado, incrementa la probabilidad de encontrar ganglios infiltrados, y metástasis hepáticas.

La mitad de tumores mucosecretos, se localizan en colon derecho; los tumores de colon izquierdo y recto tienen tendencia a ser no mucosecretos. En el estudio de Du y cols.(9), la incidencia de tumores mucinosos en el colon proximal es del 8,8%, y va descendiendo en localizaciones distales 4,8% en colon y tan sólo 2,9% de los tumores rectales. En nuestro estudio, la supervivencia a cinco años en el colon es similar en los tumores mucinosos respecto a los no mucinosos, sin embargo en el recto es menor para los mucinosos. Con nuestros datos, diagnosticar un tumor como mucosecretor prácticamente asegura que la serosa estará infiltrada (T3 o T4), la probabilidad de presentar adenopatías infiltradas aumentará del 35,3% de los tumores no mucosecretos al 41,75% (significativo en el estudio univariante, pero no en el multivariante), y estaremos obligados a descartar diseminación peritoneal ya que la probabilidad de ésta es 2.6 veces mayor que en los tumores no mucosecretos.

El grado de diferenciación tumoral es el factor más importante y con más peso para predecir la afectación ganglionar. Tan sólo el 28% de los tumores bien diferenciados presentan infiltración ganglionar, frente a casi la mitad de los MD. Los tumores MD tienen 2,29 veces más probabilidad de tener adenopatías positivas que los BD; y los PD tienen 3,51 veces más probabilidad de presentar afectación ganglionar que los BD.

Con respecto a las metástasis hepáticas sincrónicas no presentan significación estadística ni el sexo, ni la edad, ni la localización tumoral ni el carácter mucosecretor de los mismos, por el contrario, se encuentra significación estadística en el grado de diferenciación tumoral. Los tumores MD tienen 1,48 veces más probabilidad de tener metástasis hepáticas que los tumores BD; y los tumores PD tienen 2,67 veces más probabilidad de presentar metástasis hepáticas que los BD.

Con estos datos podemos predecir que el 40,02% de los tumores BD se diagnosticarán en estadio B2, frente al 33,37% de los MD o sólo el 25% de los PD; y que el 13,38% de los BD, el 18,86% de los MD y el 30% de los PD se diagnosticarán cuando haya invasión a distancia.

La supervivencia desciende de forma significativa al empeorar el grado de diferenciación tumoral. Diculescu y cols.(10) también incluyen al grado de diferenciación tumoral como factor de mal pronóstico. De otro lado Harris y cols.(11) en 2002 encuentran significación estadística del grado de recidiva locoregional de los tumores de colon BD respecto a los moderadamente y PD. A los 5 años los tumores BD en nuestra serie tienen una supervivencia del setenta por ciento, los tumores MD el cincuenta y cinco por ciento y los PD superan mínimamente el cuarenta por ciento. En el seguimiento, el 16,28% de los adenocarcinomas BD fallecen, frente al 27,57% de los MD y al 33% de los PD.

Tabla III.

**ESTADIO ANATOMO-PATOLÓGICO DEPENDIENDO DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL Y CARÁCTER MUCOSECRETOR**

|               |       | DIFERENCIACIÓN |        |        | TOTAL | MUCOSECRETOR |        | TOTAL  |        |
|---------------|-------|----------------|--------|--------|-------|--------------|--------|--------|--------|
|               |       | BD             | MD     | PD     |       | MUCO         | NO MUC |        |        |
|               |       |                |        |        |       |              |        |        |        |
| ASTLER-COLLER | A     | Recuento       | 57     | 22     | 0     | 79           | 6      | 151    | 157    |
|               |       | % total        | 7.19%  | 2.9%   | 0%    | 4.78%        | 2.12%  | 8.67%  | 7.76%  |
|               | B 1   | Recuento       | 141    | 70     | 4     | 215          | 14     | 219    | 233    |
|               |       | % total        | 17.8%  | 9.23%  | 4%    | 13.03%       | 4.96%  | 12.57% | 11.51% |
|               | B 2   | Recuento       | 317    | 253    | 25    | 595          | 103    | 578    | 681    |
|               |       | % total        | 40.02% | 33.37% | 25%   | 36.06%       | 36.52% | 33.19% | 33.66% |
|               | C 1   | Recuento       | 32     | 25     | 3     | 60           | 8      | 60     | 68     |
|               |       | % total        | 4.04%  | 3.29%  | 3%    | 3.63%        | 2.83%  | 3.44%  | 3.36%  |
|               | C 2   | Recuento       | 140    | 245    | 38    | 423          | 86     | 404    | 490    |
|               |       | % total        | 17.67% | 32.32% | 38%   | 25.63%       | 30.49% | 23.2%  | 24.22% |
|               | D     | Recuento       | 106    | 143    | 30    | 279          | 65     | 329    | 394    |
|               |       | % total        | 13,38% | 18.86% | 30%   | 16.9%        | 23.04% | 18.89% | 19.47% |
|               | TOTAL | Recuento       | 792    | 758    | 100   | 1650         | 282    | 1741   | 2023   |
|               |       | % total        | 48%    | 45,93% | 6,06% | 100,0%       | 13.83% | 86.16% | 100,0% |

BD: Bien diferenciado; MD: Moderadamente diferenciado; PD: Pobremente diferenciado.  
MUCO: Tumor mucosecretor; NO MUCO: Tumor no mucosecretor

No se ha establecido con claridad en la bibliografía la influencia del carácter mucosecretor en el pronóstico como factor independiente. Se argumenta que los tumores mucosecretos se presentan en estadios más avanzados, lo que provoca una disminución en la tasa de resección y por lo tanto en la supervivencia (12). Del mismo modo, se atribuye que la variación en la supervivencia puede estar relacionada con la localización tumoral, sin embargo en nuestra serie, la localización tumoral no obtuvo significación estadística respecto a la supervivencia global. El carácter mucosecretor no implica aumento de la mortalidad por CCR, los tumores con componente mucosecretor fallecen por su enfermedad el 23.85%, cifra muy similar a la de tumores sin carácter mucosecretor, de entre los que fallecen el 24.16%. Nuestros datos concuerdan con los encontrados por Kanemitsu y cols.(8).

A la vista de estos resultados sería interesante poder conocer todos los factores pronósticos del adenocarcinoma colorectal para intentar predecir en cada paciente el riesgo de recidiva y supervivencia dependiendo de las características tumorales del mismo: localización, edad del paciente, grado de diferenciación, carácter mucosecretor, CEA preoperatorio, presentación del tumor (ocluido, perforado), proteína C reactiva (13), sobre expresión de proteína P53 (14), etc...

**CONCLUSIONES**

Los tumores PD y mucosecretos son más frecuentes en pacientes jóvenes y en tumores del colon derecho. Cuanto

menor es el nivel de diferenciación, mayor es la incidencia de casos con afectación ganglionar y la probabilidad de presentar metástasis hepáticas. La supervivencia a 5 años desciende al empeorar el grado de diferenciación tumoral.

**AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Francisco Higuero Moreno (in memoriam) por su empuje y entusiasmo para el estudio del cáncer de colon y recto en nuestro Hospital.

Al Profesor Carlos Vaquero Puerta, codirector de mi Tesis Doctoral.

A la Doctora M<sup>a</sup> Eva Vallejo Pascual del Area de Estadística e I.O. de la Universidad de León por su colaboración en el estudio estadístico.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Greene FLP, D.L.; Fleming, I.D.; Fritz, A.; Balch, C.M.; Haller, D.G.; Morrow, M. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer Verlag; May 2002.
- Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954;139(6):846-52.

3. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Hakulinen T, Micheli A, et al. Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer* 2000;89(4):893-900.
4. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999;23(12):1301-6.
5. Connelly JH, Robey-Cafferty SS, Cleary KR. Mucinous carcinomas of the colon and rectum. An analysis of 62 stage B and C lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(10):1022-5.
6. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42(2):167-73.
7. Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Wang JY, et al. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):904-10.
8. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Y&asui K, Morimoto T, Shimizu Y, et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46(2):160-7.
9. Du W, Mah JT, Lee J, Sankila R, Sankaranarayanan R, Chia KS. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004;47(1):78-85.
10. Diculescu M, Iacob R, Iacob S, Croitoru A, Becheanu G, Popeneciu V. The importance of histopathological and clinical variables in predicting the evolution of colon cancer. *Rom J Gastroenterol* 2002;11(3):183-9.
11. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45(8):1029-34.
12. Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(1):77-81.
13. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176(4):335-8.
14. Diez M PM, Ramos P, Villeta R, Ratia T, Hernández P, Lozano O et al. Variación del valor pronóstico de la proteína p53 en relación con el estadio tumoral en pacientes con adenocarcinoma colorrectal. *Cir Esp* 2005;77(4):213-20.