

## **Factores Pronósticos de Sobrevida en Cáncer Colorectal Resecable Obstructivo y No Obstructivo**

Neyda Milagros Torres Zavala\*, Edgar Fermín Yan - Quiroz\*\*, Juan Alberto Díaz - Plasencia\*\*\*, Othoniel Abelardo Burgos - Chávez\*\*

### **RESÚMEN**

**OBJETIVOS:** Determinar los factores pronósticos, características clinicopatológicas, tasas de morbilidad y mortalidad quirúrgica y sobrevida actuarial a 5 años de pacientes con cáncer colorectal resecables obstructivo y no obstructivo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo correlacional predictivo, longitudinal y observacional que analizó una serie consecutiva de 88 pacientes con cáncer colorectal resecable con confirmación histológica de su enfermedad, atendidos en el Hospital Belén de Trujillo entre 1966 y el 2000.

**RESULTADOS:** La edad media de la serie total fue de  $62.35 \pm 14.64$  años. Mediante análisis univariado, el tumor primario ( $p = 0.001$ ) y el estado ganglionar regional ( $p = 0.0001$ ) fueron los factores asociados con la sobrevida quinquenal en ambos grupos de pacientes con cáncer colorectal obstructivo y no obstructivo, además, el tamaño tumoral y la metástasis a distancia fueron también factores pronósticos asociados en los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo. La sobrevida actuarial a los 60 meses de los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo que tuvieron cirugía con intención curativa fue de 65.5% y de 20% respectivamente ( $p = 0.0135$ ). La tasa de sobrevida actuarial de los pacientes con cáncer colorectal resecable obstructivo fue 9.5% y en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo fue de 35.1% ( $p = 0.1480$ ).

**CONCLUSIONES:** Mediante análisis multivariado, la edad menor de 40 años, el tumor primario T3 y la ausencia de metástasis a distancia fueron los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de colon obstructivo, además el tamaño tumoral, el tipo histológico y la intención de la cirugía fueron los factores pronósticos resalantes en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo.

**Palabras claves:** Cáncer colorectal obstructivo y no obstructivo. Sobrevida. Factores pronósticos.

\* Médico Cirujano. Graduada de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

\*\* Médico Cirujano. Docente del Curso de Morfofisiología II de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

\*\*\* Doctor en Medicina. Médico Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Belén de Trujillo. Coordinador del Curso de Cirugía I de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Determining the prognostic factors, clinical and pathological characteristics, surgical morbidity and mortality and actuarial survival after five (5) years of patients with obstructive and non-obstructive excisable colorectal cancer.

**MATERIAL AND METHODS:** Descriptive, correlative, longitudinal and observational study at the Belen Hospital in Trujillo of 88 patients with excisable colorectal cancer and a histological confirmation of their disease, between 1966 and 2000.

**RESULTS:** The mean age of the total series was  $62.35 \pm 14.64$  years; the primary tumor ( $p = 0.001$ ) and regional ganglionic condition ( $p = 0.0001$ ) were the factors associated with the five year survival in both groups of patients with obstructive and non-obstructive colorectal cancer. Furthermore, the size of the tumors and distance metastasis were also prognostic factors associated in patients with non-obstructive colorectal cancer. Actuarial survival at 60 months of patients with obstructive and non-obstructive colorectal cancer who had surgery for curative purposes was 65.5% and 20%, respectively ( $p = 0.0135$ ). The actuarial survival rate of patients with obstructive excisable colorectal cancer was 9.5% and in patients with non-obstructive colorectal cancer it was 35.1% ( $p = 0.1480$ ).

**CONCLUSIONS:** The primary tumor and regional ganglionic condition were prognostic factors in both groups. Furthermore, size of the tumors, distance metastasis and clinical stage were also prognostic factors in patients with non-obstructive colorectal cancer.

**Key words:** Colorectal Cancer. Survival. Prognostic factors. Clinical, Pathology.

## INTRODUCCIÓN

**E**n Trujillo, de todas las neoplasias malignas, el cáncer colorectal se ubica en el décimo lugar como causa de mortalidad, ocupando el tercer lugar en incidencia entre los cánceres del tracto gastrointestinal, luego de las neoplasias de estómago y vesícula biliar<sup>(1)</sup>. Igualmente en un estudio en Castilla – Madrid<sup>(2)</sup> se encuentra que el cáncer de colon ocupa el tercer lugar como causa de mortalidad en varones (15,8%) y mujeres (13,08%).

El estudio de factores pronósticos mejora el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, ayuda a comprender mejor sus mecanismos y a evaluar nuevas formas de tratamiento. El principal parámetro para juzgar el éxito terapéutico en los casos de carcinoma colorectal es la supervivencia a los 5 años, parámetro sobre el cual se mide, tanto la capacidad de predicción de los factores pronósticos como el éxito del procedimiento quirúrgico<sup>(3,4)</sup>.

Yancik et al<sup>(5)</sup> en un estudio realizado en los Estados Unidos, indican que si bien el estadio tumoral al momento del diagnóstico es un factor fundamental para pronosticar la evolución, la existencia de enfermedades concomitantes ocasionan paralelamente complejidad al tratamiento del cáncer y afectan la sobrevida del paciente, siendo la obstrucción intestinal un factor a tomar en cuenta. En un estudio realizado en Argentina por Vaccaro et al<sup>(6)</sup>, encuentran que los pacientes con cáncer colorectal y con edad mayor de 75 años tienen más alta incidencia de tumores oclusivos o subocclusivos (32%) y la mortalidad postoperatoria encontrada para pacientes menores de 41 años es del 2%, entre 41 y 75 años es del 5% y en mayores de 75%, es del 11%. En la sobrevida, si bien dichos autores encuentran que ésta es mayor en el grupo

etario comprendido entre los 41 y 75 años en comparación con aquellos pacientes con edad menor de 41 y más de 75 años (75% vs 67% respectivamente), las diferencias no son estadísticamente significativas. Valenzuela et al<sup>(7)</sup> analizan pacientes portadores de tumores obstructivos de colon izquierdo resecables al momento de la intervención de urgencia, dividiendo en 3 grupos: Grupo A: pacientes operados en tres etapas (colostomía en el transversal, resección, cierre de colostomía), con una morbilidad del 81,2% y una sobrevida actuarial a 3 años del 15%; Grupo B: con resección inmediata del tumor y posterior reconstitución del tránsito con una morbilidad del 56,2% y una sobrevida del 53% y el Grupo C: con resección primaria del tumor y anastomosis inmediata, con morbilidad del 28% y una sobrevida del 66%.

En un estudio previo realizado en el Hospital Belén de Trujillo<sup>(3)</sup> se indica que en pacientes con cáncer de colon obstructivo el pronóstico es muy malo, con una supervivencia a los 5 años del 16%. Las causas que explicarían este mal pronóstico serían entre otras, el estadio avanzado del tumor, la gran actividad peristáltica del intestino ocluido que facilitarían la diseminación tumoral, y una mortalidad operatoria superior al 15%. El cáncer colorectal obstructivo es poco frecuente, su morbilidad quirúrgica es elevada y la sobrevida global a 5 años es baja; la edad promedio es de 58 años, más frecuente en mujeres que varones (59,4 % y 40,6% respectivamente), la localización más frecuente es en el sigmoides (45%), seguido de colon descendente (20%), ascendente (9%) y transversal (7%).

La aplicación de los factores pronósticos en un contexto clínico tiene serios inconvenientes, por tanto son complejos o poco reproducibles o no han sido objeto de un análisis estadístico suficiente por lo que el objetivo de este estudio es identificar los factores pronósticos de sobrevida en cáncer

colorectal resecable obstructivo y no obstructivo en el Hospital Belén de Trujillo.

Los objetivos trazados fueron:

#### Objetivo General:

- Determinar los factores pronósticos que influyen en la supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer colorectal resecable obstructivo y no obstructivo.

#### Objetivos Específicos:

- Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer colorectal resecable obstructivo y no obstructivo.
- Determinar las tasas de morbilidad y mortalidad quirúrgica en pacientes con cáncer colorectal resecable obstructivo y no obstructivo.
- Determinar la supervivencia actuarial a 5 años del cáncer colorectal resecable obstructivo y no obstructivo.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio, de una sola casilla, descriptivo, correlacional predictivo, longitudinal y observacional, analizó de manera retrospectiva información de una serie de 88 pacientes (censo muestra) con cáncer colorectal resecable y que tuvieron confirmación histológica de su enfermedad en el Hospital Belén de Trujillo entre el 1° de enero de 1966 al 31 de diciembre del 2000.

Para la obtención de la información, los datos de cada paciente fueron incluidos en una ficha clínica, obtenida de las historias clínicas de los Archivos de Estadística, Sala de Operaciones y del Registro de Cáncer del Hospital Belén de Trujillo. Para efectos del presente estudio se confeccionó una base de datos, que incluyó datos sobre los hallazgos clínicos al momento de la admisión, exámenes auxiliares (ecográficos, endoscopias, biopsias, otros), extensión de la enfermedad, fecha de la operación, tipo de cirugía, hallazgos histopatológicos, localización, tamaño de la neoplasia, complicaciones y mortalidad postoperatorias.

#### Definiciones Operacionales.

Cáncer colorectal obstructivo: Se define como un obstáculo en el lumen de cualquiera de los segmentos del colon y/o parte superior del recto sin compromiso inicial de la irrigación mesentérica; como consecuencia de una neoplasia propia de esta porción del tubo digestivo.

Las neoplasias se clasificaron por estadios usando los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer<sup>(9)</sup>, por Estadio Clínico (A,B,C,D) de Dukes<sup>(8)</sup>: A: tumor que no sobrepasa la pared muscular; B: afectación del tejido periintestinal, pero sin afectación de ganglios regionales; C: invasión de ganglios regionales; D: para aquellos pacientes con metástasis a distancia<sup>(10)</sup>, y por tipos histológicos de acuerdo a la clasificación de Carlon<sup>(11)</sup>. La clasificación macroscópica del tumor estuvo basada en las Reglas Generales para el Estudio Clínicopatológico del Cáncer de Colon, Recto y Ano, propuestas por la Sociedad de Investigación Japonesa para el Cáncer Colorectal<sup>(12)</sup>.

Se comparó las características clínico patológicas de acuerdo a la presentación de pacientes con cáncer colorectal obstructivo y no obstructivo, con el fin de determinar la frecuencia y diferencias de las características clínicas (edad, sexo, tiempo de enfermedad, localización y tamaño tumoral), patológicas (forma macroscópica, estadio clínico, tipo histológico y grado tumoral) y quirúrgicas (tipo de intención de la cirugía, morbilidad y mortalidad quirúrgica).

Se consideró RESECCIÓN CURATIVA, a aquella en la que se efectuó una remoción completa de la diseminación locoregional, con ausencia de enfermedad residual al término de la cirugía.

La resección se consideró PALIATIVA, si hubo perforación de la pared colorectal antes o durante el procedimiento o remoción incompleta, con tumor residual macroscópico o microscópico.

#### Análisis Estadístico.

Para la evaluación de las variables categóricas se empleó la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5 en tablas de contingencia de 2 x 2. Los datos numéricos fueron presentados en medias + DE. Para la evaluación de 2 medias aritméticas se utilizó la prueba "t" de Student. Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier. Los decesos en el post-operatorio fueron considerados como muertos con enfermedad neoplásica. Hubo 6 pacientes (4.4%) perdidos de vista durante el seguimiento los cuales fueron considerados como censurados a partir del último control registrado en la historia clínica o al momento del fallecimiento. La evaluación de los efectos de las variables discretas en la supervivencia fue realizada usando el test de log-rank. Para el análisis multivariado de la supervivencia se empleó el análisis de regresión de Cox, donde se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Para el análisis de dichos datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11.0 y EpiInfo versión 2000.

### RESULTADOS

#### Población de pacientes.

La edad media de la serie total fue de 62.35 + 14.64 años. La edad media de los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo fue de 62.73 + 14.6 años y 61.59 + 14.4 años respectivamente ( $p=NS$ ).

#### Parámetros clínicos- patológicos.

En el grupo de pacientes con cáncer colorectal no obstructivo se encontró predominancia del sexo femenino (54.2 %); la localización más frecuente fue el colon ascendente (45.8%), seguido del recto (30.5%), del sigmoides (18.6%) y del transversal (5.1%) y el promedio del tamaño tumoral encontrado en este grupo fue de 7.42 + 2.9 cm. En el grupo de pacientes con cáncer colorectal obstructivo se encontró predominancia del sexo masculino (72.4%), la localización más frecuente fue el sigmoides (51.7%), seguido del colon ascendente (24.1%), colon descendente (10.3%) y transversal y recto (ambos 6.9%) ( $p=0.03$ ); el promedio de tamaño tumoral encontrado en este grupo fue de 5.35 + 2.0 cm (Cuadro 1).

**Cuadro 1.**  
Parámetros clínicos basales en pacientes con cáncer colorectal.

Parámetros	Cáncer de Colorectal		Valor p*
	No Obstructivo n=59 (%)	Obstructivo n=29 (%)	
Edad, años ( $\bar{X}$ + DE)	62.73 ± 14.9	61.59 ± 14.4	NS
Sexo			0.02
Masculino	27 (45.8)	21 (72.4)	
Femenino	32 (54.2)	8 (27.6)	
Tiempo de enfermedad, meses ( $\bar{X}$ + DE)	7.96 ± 6.4	6.89 ± 9.4	NS
Localización tumoral			0.03
Ascendente	27 (45.8)	7 (24.1)	
Transverso	3 (5.1)	2 (6.9)	
Descendente	0 (0.0)	3 (10.3)	
Sigmoides	11 (18.6)	15 (51.7)	
Recto	18 (30.5)	2 (6.9)	
Tamaño tumoral, cm ( $\bar{X}$ + DE)	7.42 ± 2.9	5.35 ± 2.0	0.001

\* Chi cuadrado o Test exacto de Fisher en variables categóricas, "t" de Student en variables continuas.

El cáncer colorectal no obstructivo mostró un patrón histológico predominantemente exofítico (32.2%) en comparación con las neoplasias colónicas obstructivas donde se encontró mayor predominancia por el patrón histológico de ulcerado-infiltrante e infiltrante propiamente dicho (37.9% y 34.5% respectivamente), ( $p=0.04$ ) (Cuadro 2).

#### Parámetros quirúrgicos.

Con respecto a la intención de la cirugía se encontró que en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo sometidos a cirugía con intención curativa, ésta fue de 49.2% y 51.7%, respectivamente ( $p=NS$ ). Las tasa de morbilidad y mortalidad postoperatorias fueron mayores en el cáncer colorectal no obstructivo (49.2% y 16.2%) en comparación con el obstructivo (44.8% y 6.9% respectivamente) ( $p = NS$ ) (Cuadro 3).

#### Factores pronósticos de sobrevida.

En el grupo de pacientes con cáncer colorectal no obstructivo, mediante análisis univariado, usando el test de log -Rank, las siguientes variables estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal: tamaño tumoral ( $p= 0.0018$ ), tumor primario ( $p= 0.001$ ), estado ganglionar regional ( $p=0.0001$ ), metástasis a distancia ( $p=0.01$ ) y el estadio clínico ( $p=0.0001$ ). En el grupo de pacientes con cáncer colorectal obstructivo, mediante análisis univariado, usando el test de log -rank, las siguientes variables estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal: tumor primario ( $p= 0.007$ ) y el estado ganglionar regional ( $p=0.0451$ ) (Cuadros 4 y 5).

#### Sobrevida según categorías quirúrgicas.

En los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo que tuvieron cirugía con intención curativa ( $n= 29$ ) la sobrevida

actuarial a los 12, 36 y 60 meses fue de 93.1%, 81.9% y 73.7%, respectivamente y los que tuvieron resección paliativa ( $n= 30$ ) fue de 33.3%, 13.3% y de 0%, respectivamente ( $p= 0.0001$ ) (Cuadro 6). En los pacientes con cáncer colorectal obstructivo que tuvieron cirugía con intención curativa ( $n= 15$ ) la sobrevida actuarial a los 12, 36 y 60 meses fue de 66.7%, 40% y 20% respectivamente y los que tuvieron resección paliativa ( $n= 14$ ) fue 57.1%, 14.3% y de 0% respectivamente ( $p= 0.0653$ ) (Cuadro 7).

**Cuadro 2.**  
Parámetros patológicos en pacientes con Cáncer Colorectal

Parámetros	Cáncer de Colorectal		Valor p*
	No Obstructivo n=59 (%)	Obstructivo n=29 (%)	
Forma macroscópica			0.04
Exofítico	19 (32.2)	7 (24.1)	
Ulcerado localizado	13 (22.0)	1 (3.4)	
Ulcerado infiltrante	18 (30.5)	11 (37.9)	
Infiltrante difuso	9 (15.3)	10 (34.5)	
Tumor primario			NS
T1	2 (3.4)	0 (0.0)	
T2	3 (5.1)	0 (0.0)	
T3	19 (32.2)	10 (34.5)	
T4	35 (59.3)	19 (65.5)	
Estado ganglionar regional			NS
N0	31 (52.5)	10 (34.5)	
N1	14 (23.7)	15 (51.7)	
N2	9 (15.3)	2 (6.9)	
N3	5 (8.5)	2 (6.9)	
Metástasis a distancia			NS
M0	45 (76.3)	23 (79.3)	
M1	14 (23.7)	6 (20.7)	
Estadio Clínico			NS
I (Dukes A)	6 (10.2)	0 (0.0)	
II (Dukes B)	21 (35.6)	10 (34.5)	
III (Dukes C)	19 (32.2)	14 (48.3)	
IV (Dukes D)	13 (22.0)	5 (17.2)	

\* Chi cuadrado o Test exacto de Fisher en variables categóricas.

**Cuadro 3.**  
Parámetros quirúrgicos en pacientes con Cáncer Colorectal

Parámetro	Cáncer de Colorectal		Valor p*
	No Obstructivo n=59 (%)	Obstructivo n=29 (%)	
Intención de la cirugía			NS
Paliativa	30 (50.8)	14 (48.3)	
Curativa	29 (49.2)	15 (51.7)	
Morbilidad quirúrgica	29 (49.2)	13 (44.8)	NS
Morbilidad quirúrgica	10 (16.9)	2 (6.9)	NS

\* Chi cuadrado o Test exacto de Fisher en variables categóricas.

Cuadro 4. Factores pronósticos clínico patológicos en el cáncer colorectal no obstructivo

Factor	No. de Pacientes n = (%)	Sobrevida actuarial (%)			Valor p*
		1 año	3 años	5 años	
Edad, años					NS
< 40	5 (8.5)	60.0	60.0	60.0	
≥ 40	54 (91.5)	62.9	45.5	28.2	
Localización					NS
Ascendente	27 (45.8)	66.7	55.1	35.4	
Transverso	3 (5.1)	33.3	33.3	33.3	
Descendente	0 (0.0)	0.0	0.0	0.0	
Sigmoides	11 (18.6)	63.6	45.4	34.1	
Recto	18 (30.5)	61.1	35.5	22.5	
Sexo					NS
Masculino	27 (45.8)	55.6	31.1	26.7	
Femenino	32 (54.2)	68.7	59.4	35.1	
Tamaño tumoral, cm					0.0018
< 5	6 (10.2)	83.3	83.3	50.0	
5 – 10	41 (69.5)	68.3	50.6	33.8	
> 10	12 (20.3)	33.3	12.5	12.5	
Tumor primario (T)					0.001
T1	2 (3.4)	100.0	100.0	100.0	
T2	3 (5.1)	66.7	66.7	66.7	
T3	19 (32.2)	84.2	66.2	46.3	
T4	35 (59.3)	48.6	31.4	17.1	
Estado ganglionar regional (N)					0.0001
N0	31 (52.5)	87.1	70.7	49.5	
N1	14 (23.7)	42.9	28.6	14.3	
N2	9 (15.3)	44.4	22.2	11.1	
N3	5 (8.5)	0.0	0.0	0.0	
Metástasis a distancia (M)					0.01
M0	45 (76.3)	68.9	54.6	36.5	
M1	14 (23.7)	42.9	21.4	14.3	
Estadio clínico (TNM)					0.0001
I (Dukes A)	6 (10.2)	83.3	83.3	83.3	
II (Dukes B)	21 (35.6)	95.2	76.2	50.8	
III (Dukes C)	19 (32.2)	42.1	29.5	14.7	
IV (Dukes D)	13 (22.0)	30.8	7.7	0.0	
Tipo histológico					NS
Papilar	5 (8.5)	100.0	75.0	75.0	
Mucinoso	10 (16.9)	60.0	50.0	40.0	
Tubular	44 (74.6)	59.1	42.3	23.9	
Grado Tumoral					NS
Bien diferenciado	37 (62.7)	62.2	48.4	31.3	
Moderadamente dif	9 (15.3)	77.8	66.7	40.0	
Pobremente dif	7 (11.9)	71.4	38.1	38.1	
Indiferenciado	6 (10.2)	33.3	16.7	16.7	

Test de log-rank

\*p &lt; 0.05, estadísticamente significativo

Cuadro 5. Factores pronósticos clínico patológicos en el cáncer de colorectal obstructivo.

Factor	No. de Pacientes n = (%)	Sobrevida actuarial (%)			Valor p*
		1 año	3 años	5 años	
Edad, años					NS
< 40	4 (13.8)	75.0	50.0	25.0	
≥ 40	25 (86.2)	60.0	24.0	6.4	
Localización					NS
Ascendente	7 (24.1)	57.1	28.6	0.0	
Transverso	2 ( 6.9)	100.0	0.0	0.0	
Descendente	3 (10.3)	33.3	33.3	0.0	
Sigmoides	15 (51.7)	60.0	33.3	16.7	
Recto	2 (6.9)	100.0	50.0	0.0	
Sexo					NS
Masculino	21 (72.4)	52.4	28.6	14.3	
Femenino	8 (27.6)	87.5	25.0	0.0	
Tamaño tumoral, cm					NS
< 5	9 (31.0)	77.8	44.4	16.7	
5 – 10	18 (62.1)	55.6	22.2	7.4	
> 10	2 (6.9)	50.0	0.0	0.0	
Tumor primario (T)					0.007
T1	10 (34.5)	90.0	60.0	32.0	
T2	19 (65.5)	47.4	10.5	0.0	
Estado ganglionar regional (N)					0.0451
N0	10 (34.5)	70.0	40.0	26.7	
N1	15 (51.7)	60.0	20.0	0.0	
N2	2 ( 6.9)	100.0	50.0	0.0	
N3	2 ( 6.9)	0.0	0.0	0.0	
Metástasis a distancia (M)					NS
M0	23 (79.3)	65.2	30.4	12.2	
M1	6 (20.7)	50.0	16.7	0.0	
Estadio clínico (TNM)					NS
II (Dukes B)	10 (34.5)	70.0	40.0	26.7	
III (Dukes C)	14 (48.3)	57.1	21.4	0.0	
IV (Dukes D)	5 (17.2)	60.0	20.0	0.0	
Tipo histológico					NS
Papilar	1 ( 3.4)	0.0	0.0	0.0	
Mucinoso	7 (24.1)	71.4	57.1	21.4	
Tubular	21 (72.4)	61.9	19.1	6.4	
Grado Tumoral					NS
Bien diferenciado	21 (72.4)	57.1	23.8	5.9	
Moderadamente dif	4 (13.8)	100.0	50.0	25.0	
Pobremente dif	3 (10.3)	66.7	33.3	23.3	
Indiferenciado	1 ( 3.4)	0.0	0.0	0.0	

Test de log-rank

\*p &lt; 0.05, estadísticamente significativo

**Cuadro 6. Mortalidad operatoria y sobrevida según categorías quirúrgicas en el cáncer colorectal no obstructivo**

Factor	No. de Pacientes n = (%)	Mortalidad operatoria n =10 (%)	Sobrevida actuarial (%)			Valor p*
			1 año	3 años	5 años	
Intención de la Cirugía						0.00001
Resección Curativa	29 (49.2)	2 (20.0)	93.1	81.9	73.7	
Resección Paliativa	30 (50.8)	8 (80.0)	33.3	13.3	0.0	

(\*) Test de log-rank

**Cuadro 7. Mortalidad operatoria y sobrevida según categorías quirúrgicas en el cáncer colorectal Obstructivo**

Factor	No. de Pacientes n = (%)	Mortalidad operatoria n =2 (%)	Sobrevida actuarial (%)			Valor p*
			1 año	3 años	5 años	
Intención de la Cirugía						0.0653
Resección Curativa	15 (51.7)	2 (100.0)	66.7	40.0	20.0	
Resección Paliativa	14 (48.3)	0 (0.0)	57.1	14.3	0.0	

(\*) Test de log-rank

### Análisis multivariado de factores pronósticos de pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo.

En pacientes con carcinoma colorectal no obstructivo se evidenció que la edad menor de 40 años ( $p = 0.009$ ), tamaño tumoral menor de 5 cm ( $p = 0.002$ ), tipo histológico papilar ( $p = 0.036$ ) e intención curativa de la cirugía ( $p = 0.000$ ) fueron factores pronósticos de sobrevida. Por otro lado la edad menor de 40 años ( $p = 0.014$ ), presencia de tumor primario T3 ( $p = 0.006$ ) y ausencia de metástasis a distancia ( $p = 0.040$ ) representaron lo fueron para aquellos pacientes con carcinoma colorectal de tipo obstructivo (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Análisis multivariado de factores pronósticos de pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo.**

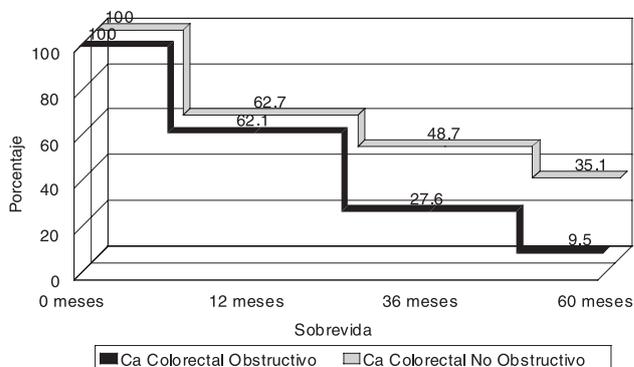
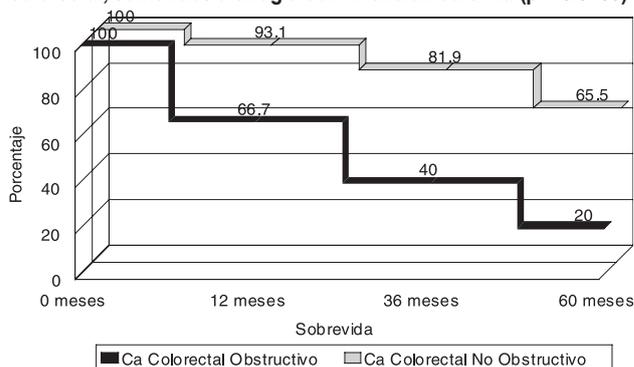
Parámetro	Cáncer Colorectal *	
	No Obstructivo n=59 (%)	Obstructivo n=29 (%)
Edad, años	<b>0.009</b>	<b>0.014</b>
Sexo	0.410	0.419
Localización	0.087	0.641
Tamaño tumoral, cm	<b>0.002</b>	0.827
Tumor primario (T)	0.683	<b>0.006</b>
Estado ganglionar regional (N)	0.085	0.108
Metástasis a distancia (M)	0.633	<b>0.040</b>
Estadio clínico (TNM)	0.961	0.054
Tipo histológico	<b>0.036</b>	0.986
Grado Tumoral	0.376	0.282
Intención de la cirugía	<b>0.000</b>	0.573

(\*) Valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

### Tasas de sobrevida.

Las tasas de sobrevida actuarial de los pacientes con cáncer de colon no obstructivo a los 12, 36 y 60 meses fue de 62.7%, 48.7% y 35.1%, en tanto los pacientes con cáncer de colon obstructivo dichas cifras fueron 62.1%, 27.6% y 9.5% res-

pectivamente ( $p=0.1480$ ) (Fig. 1). Con relación a la intención de cirugía curativa entre ambos grupos se encontró que los pacientes con cáncer de colon no obstructivo presentaron una mayor tasa de sobrevida quinquenal en comparación con aquellos pacientes con cáncer de colon obstructivo (65.5% vs 20.0%, respectivamente;  $p=0.0135$ ) (Fig. 2).

**Figura 1. Curva de sobrevida actuarial de pacientes con cáncer colorectal ( $p=0.1480$ ).****Figura 2. Curva de sobrevida actuarial de pacientes con cáncer colorectal, sometidos a cirugía con intención curativa ( $p = 0.0135$ ).**

## DISCUSIÓN

De todas las neoplasias malignas, el cáncer colorectal es uno de los cánceres del tracto gastrointestinal cuya incidencia ha venido aumentando significativamente a nivel mundial<sup>(1)(2)</sup>.

El estudio de factores pronósticos mejora el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, ayuda a comprender mejor sus mecanismos y a evaluar nuevas formas de tratamiento. Por ello a continuación se discuten los resultados hallados en el presente trabajo donde se estudiaron los factores pronósticos que influyen en la sobrevida del cáncer colorectal resecable obstructivo y no obstructivo.

La edad media de los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo fue de  $62.73 \pm 14.9$  y  $61.59 \pm 14.4$  años, respectivamente ( $p=NS$ ), similar a lo reportado por Ban-nura, et al<sup>(13)</sup>, quienes encuentran un promedio etáreo de 64 años en pacientes con cáncer colorectal. En relación a grupos etáreos, en el presente estudio, la edad inferior a 40 años se relacionó con un pronóstico más favorable tanto en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo, como en pacientes con cáncer colorectal obstructivo. Luy Lossio et al<sup>(14)</sup>, refieren que la prevalencia de cáncer de colon y recto se incrementa sensiblemente a partir de la cuarta década de la vida. Sin embargo, en este estudio se encontró una excepción en los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo donde al primer año de sobrevida, la edad inferior a 40 años se relacionó con un pronóstico más desfavorable que los pacientes con una edad igual o mayor a 40 años ( $p=NS$ ). Esto se atribuye a que en este grupo etáreo de pacientes con edad inferior a 40 años, del 60 al 80% de los casos son diagnosticados en estadios Dukes C y con metástasis, en comparación con el grupo de los mayores de 40 años donde, son diagnosticados en el mismo estadio del 40 al 60 % de los casos<sup>(15)</sup>.

Por otro lado, en el presente estudio, se encontró una frecuencia ligeramente superior de cáncer colorectal no obstructivo en el sexo femenino en comparación con el masculino (54.2 % y 45.8%, respectivamente); en contraste con lo obtenido en el cáncer colorectal obstructivo, en donde hubo mayor frecuencia en el sexo masculino (72.4%) frente al femenino (27.6%), hallazgo similar a lo informado por el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (1990-1993)<sup>(16)</sup>, en donde se aprecia un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino ( $M/F = 1.42/1$ ) con una frecuencia de 40% en varones y 31.1% en mujeres. Estudios previos<sup>(13)(14)(17)(18)</sup> señalan que las mujeres tienen una supervivencia mayor que la de los varones en la mayoría de los tumores malignos. En este trabajo se halló mayor sobrevida del sexo femenino en el cáncer colorectal no obstructivo y mayor sobrevida de los varones en el cáncer colorectal obstructivo, sin encontrar diferencia significativa en relación al sexo.

Al determinar el tiempo de enfermedad en meses se encontró un promedio mayor en pacientes con cáncer no obstructivo comparado con el tiempo de enfermedad en pacientes con cáncer obstructivo (7.96 + 6.4 meses vs. 6.89 + 9.4 meses) ( $p=NS$ ) y esto se relaciona proporcionalmente con la supervivencia<sup>(19)</sup>. Este hecho se cree que es debido a que los tumores con sintomatología de menos de seis meses de evolución tienen una mayor mortalidad operatoria, una tasa de cirugía curativa más baja y mayor frecuencia de obstrucción y perforación. Con lo anterior podemos afirmar que la rapidez con que el paciente con síntomas acuda al médico para su diagnóstico y tratamiento no tiene efecto en un mejor

pronóstico.

En relación al tamaño tumoral se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ) entre el tamaño promedio del tumor del cáncer no obstructivo ( $7.42 + 2.9$ cm) que fue mayor frente al obstructivo ( $5.35 + 2.0$  cm), contrariamente a lo que se esperaba. En base a estos resultados podemos sugerir que el cáncer colorectal obstructivo tienen mayor potencial de malignidad comparado con el cáncer colorectal no obstructivo como se reporta en estudios previos<sup>(20,21)</sup>. Miura et al<sup>(22)</sup> han establecido que el tejido fibroso y contráctil podría causar la obstrucción del carcinoma colorectal; lo cual se podría reforzar con un estudio que excluya los casos de cáncer colorectal mucinoso y los cánceres colorectales pobremente diferenciados, porque su conducta biológica ha sido reportada como diferente del adenocarcinoma de colon y recto ordinario<sup>(23)</sup>.

La localización más frecuente del cáncer colorectal obstructivo fue en la región del sigmoide (51.7%), seguido del colon ascendente (24.1%), colon descendente (10.3%) y, colon transverso (6.9%) y recto (6.9%), hallazgos que concuerdan con la literatura<sup>(24)</sup>; sin embargo, en el cáncer colorectal no obstructivo la localización más frecuente fue en el colon ascendente (45.8%), seguido del recto (30.5%), sigmoide (18.6%) y colon transverso (5.1%), sin encontrarse algún caso de cáncer colorectal no obstructivo en el colon descendente<sup>(25, 26)</sup>. En relación a estas localizaciones, algunos estudios encuentran un pronóstico más favorable en neoplasias de colon derecho en relación al izquierdo; aunque otros autores señalan lo contrario<sup>(27)</sup>. En este estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, aunque los tumores de colon ascendente tuvieron una sobrevida ligeramente mayor en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo (35.4% de sobrevida actuarial a los 5 años), a diferencia de los pacientes con cáncer colorectal obstructivo donde se encontró mayor tasa de sobrevida en los tumores localizados en el sigmoide (16.7% a los 5 años). La forma macroscópica predominante del cáncer colorectal obstructivo fue de tipo ulcerado-infiltrante (37.9%) e infiltrante propiamente dicho (34.5%) en comparación con las neoplasias colónicas no obstructivas, en donde se encontró mayor predominancia de la forma macroscópica exofítica (32.2%) ( $p=0.04$ ).

El sistema TNM (Tumor, Nodulo ganglionar, Metástasis) para la clasificación de tumores, es el principal método para determinar el pronóstico de pacientes con carcinoma colorectal. En el parámetro del tumor primario se encontró con mayor frecuencia en el estadio T4 tanto en el cáncer no obstructivo como obstructivo (59.3% y 65.5% respectivamente) y la menor frecuencia de pacientes se encontró en el estadio T1.

Sin embargo los estadios N1 y M1 fueron los más frecuentes en cáncer colorectal no obstructivo y obstructivo, estadios en que se llevó a cabo la terapia quirúrgica. Según la clasificación de Dukes, el estadio Dukes B fue el más frecuente (35.6%) para los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo, y en el estadio Dukes C fue el más frecuente (48.3%) en pacientes con cáncer colorectal obstructivo.

El pronóstico de sobrevida de pacientes con cáncer colorectal está relacionado inversamente con el grado de penetración del tumor en la pared del intestino, ya que puede comprometer los linfáticos de la capa submucosa y así alcanzar un determinado estadio ganglionar que es clasificado con exactitud luego de la resección quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza operatoria<sup>(28)</sup>. Dependiendo del nivel de infiltración,

la resección quirúrgica se ampliará de acuerdo con el posible compromiso ganglionar, el cual en el caso de compromiso exclusivo de la mucosa es menor de 3%, aumentando hasta 20% si invade la submucosa y hasta 50% si compromete la muscular propia<sup>(29)</sup>.

La clasificación TNM tiene en cuenta, además, la invasión de la pared vertical, estructuras adyacentes y el número de ganglios positivos. Galano, et al<sup>(30)</sup> señalan que el estadio clínico es el factor determinante más importante en el pronóstico de supervivencia. Cohen et al<sup>(31)</sup> en una revisión de la literatura informan tasas de supervivida a cinco años del 50% al 75% para el estadio II, 5-50% para el estadio III y 10% para el estadio IV. En el presente trabajo los datos mostraron que el estadio clínico en los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo, fue un factor relacionado con el pronóstico, en la medida que los pacientes con estadios I y II tuvieron significativamente una mayor supervivida quinquenal (83.3% y 50.8%) que aquellos con estadios III y IV (14.7 y 0.0%); ( $p=0.0001$ ). Cuando el componente tumor primario (T) fue considerado de manera aislada en el análisis univariado se encontró diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la supervivida quinquenal al incrementarse el compromiso vertical de la pared colorectal (T1:100%, T2:66.7%, T3: 46.3%, T4: 17.1%;  $p=0.001$ ). Lo anterior concuerda con otros estudios<sup>(25) (32)</sup> que señalan que a mayor profundidad de invasión de la pared colorectal peor pronóstico y mayor posibilidad de metástasis a distancia, especialmente cuando hay una mayor área de la serosa comprometida. En este grupo de pacientes con cáncer colorectal no obstructivo hubo relación inversa ( $p=0.0001$ ) entre el número de ganglios linfáticos comprometidos y la supervivida quinquenal; siendo ésta más notoria en los casos con más de 15 ganglios metastásicos (N3: supervivida de 0%).

Setti Carraro et al<sup>(33)</sup>, en una serie de 528 pacientes, mediante análisis multivariado, encuentran una relación altamente significativa como factores pronósticos de supervivida en pacientes con cáncer colorectal obstructivo a las variables patológicas; y una relación inversa entre la supervivida y el estado del tumor. En el presente trabajo se encontró, mediante análisis univariado, que las únicas variables patológicas que fueron estadísticamente significativas en la supervivida a 5 años de pacientes con cáncer colorectal obstructivo fueron la profundidad de invasión tumoral ( $p=0.007$ ) y el estado ganglionar ( $p=0.0451$ ) evidenciándose tasas de supervivida quinquenal de 32%, cuando la profundidad de invasión vertical solamente alcanzó la subserosa y 26.7% cuando el estado ganglionar fue negativo (N0); presentándose un pronóstico ominoso cuando el tumor invadió la serosa o hubo compromiso directo a otros órganos o estructuras, y/o perforó el peritoneo visceral (T4) ( $p=0.007$ ).

De igual manera los datos también indicaron la gran importancia pronóstica del estado ganglionar regional en el cáncer colorectal obstructivo; ya que la tasa de supervivencia a 5 años para aquellos pacientes ya sea con N1, N2 y N3 fue de 0.0% ( $p=0.0451$ ), lo cual concuerda con lo informado por otros autores (28)(29). Copeland et al<sup>(34)</sup> hallan una supervivencia quinquenal de 48.5% cuando los ganglios son negativos, 26.8% cuando se encuentra un ganglio positivo y, de hasta 9.1% cuando el número de ganglios afectados es mayor de 4.

Carlson et al<sup>(11)</sup> dividen a los adenocarcinomas colorectales en 3 categorías: papilar, tubular y mucinoso, observando una

supervivencia a los 5 años de 83, 62 y 29% respectivamente. En este estudio no se constató un efecto pronóstico significativo del tipo histológico ( $p=NS$ ), sin embargo se evidenció mayor supervivida con el tipo histológico papilar (75% a los 5 años) en los pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y, una mayor supervivida al evidenciarse el tipo mucinoso (21.4% a los 5 años) en los pacientes con cáncer colorectal obstructivo.

El grado de diferenciación histológica es una variable que presenta una serie de dificultades para su correcta medición, tales como su reproductibilidad al ser evaluada por varios patólogos. En el análisis univariado, no se encontró importancia estadísticamente significativa del grado tumoral como variable pronóstica en el cáncer colorectal, similar a otro estudio en que se ha utilizado el análisis multivariado<sup>(35)</sup>.

La clasificación en tan sólo 2 grados en estudios posteriores podría superar tal vez las dificultades de la determinación del grado tumoral como factor pronóstico.

La estrategia quirúrgica está basada en la localización del tumor y el estadio de la enfermedad. Por consiguiente, la resección agresiva está altamente justificada cuando el cirujano determina que no hay metástasis a distancia. En el presente trabajo encontramos una mayor tasa de supervivida quinquenal después de una resección curativa (73.7%) en comparación con la cirugía con intención paliativa (0.0%) en pacientes con cáncer colorectal no obstructivo ( $p=0.0178$ ). Así mismo se encontró una mayor supervivida quinquenal en pacientes con cáncer obstructivo 20% para intención curativa y 0% en cirugía paliativa, ( $p=0.0653$ ). Así, se aprecia que en aquellos pacientes a quienes se les efectuó cirugía con intención curativa tuvieron la perspectiva de sobrevivir más de 5 años, como se halló en el presente estudio, con una supervivida de 65.5% para pacientes con cáncer colorectal no obstructivo y 20% en neoplasias colorectales obstructivas ( $p=0.0135$ ), confirmando que el tratamiento quirúrgico realmente cambia la evolución natural de la enfermedad.

En el presente estudio, mediante análisis multivariado, se evidenció que factores tales como la edad menor de 40 años ( $p = 0.009$ ), tamaño tumoral menor de 5 cm ( $p = 0.002$ ), tipo histológico papilar ( $p = 0.036$ ) e intención curativa de la cirugía ( $p = 0.000$ ) constituyen los principales parámetros estadísticamente significativos de buen pronóstico a tomar en cuenta para predecir la probabilidad de supervivida de pacientes con carcinoma colorectal no obstructivo. Por su parte en aquellos pacientes con carcinoma colorectal de tipo obstructivo, la edad menor de 40 años ( $p = 0.014$ ), presencia de tumor primario T3 ( $p = 0.006$ ) y ausencia de metástasis a distancia ( $p = 0.040$ ) representaron de manera clínica y patológica signos de buen pronóstico con relación a la supervivencia quinquenal.

Se aprecia que las neoplasias colorectales que presentan obstrucción tienen pobre pronóstico así también se observa que los factores pronósticos tanto en pacientes con obstrucción y aquellos que no presentan dicho cuadro es diferente. Como es el caso de otras formas de neoplasias malignas, los mejores progresos vendrán solo con el diagnóstico temprano. Se hace necesario que el clínico tenga un alto índice de sospecha que conlleve a una detección precoz de esta neoplasia y el manejo quirúrgico de esta patología, sobre la base de nuestros resultados, permitirá a su vez un tratamiento protocolizado de pacientes con cáncer colorectal obstrucción y no obstructivo.

## REFERENCIAS

1. ALBÚJAR P. Cancer incidence in five continents. Vol VI .Lyon: IARC Scientific Publicatures. Nº 120, 1992: 226-229.
2. CRIADO J, MARTÍNEZ J, GONZÁLEZ I, ROMO C. Mortalidad por tumores digestivos malignos en Castilla - La Mancha (1975-1990). *Gastroenterología y Hepatología* 1998; 21:30-37.
3. DÍAZ J, TANTALEÁN E, URTECHO F, GUZMÁN C. Cáncer Colorectal: Cuadro clínico y sobrevida. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16: 48-56.
4. TORRES J, SANZ J, FERNÁNDEZ L, VÁZQUEZ M, RUIZ J. Factores pronósticos morfológicos en el cáncer colorectal. *Estudio multivariante. Neoplasia* 1997; 14: 19-21.
5. YANCIK R, WESLEY MN, RIES L. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients. A Population -based Study. *Cáncer* 1998; 82: 2123-2134.
6. VACCARO C, BONADEO F, BENATI M, OJEA G, TELENTA M. Influencia de la edad en el cáncer colorectal. *Revista Argentina Cir* 1994; 67: 102-10.
7. VALENZUELA D, HERMANSEN C, DUR P, RODRÍGUEZ N. Cáncer obstructivo de colon izquierdo. *Revista Chilena Cir.* 1990; 42: 266-70.
8. MIDGLEY R, KERR D. Colorectal cancer. *The Lancet* 1999; 353: 391-399.
9. UNIÓN INTERNACIONAL CONTRA EL CÁNCER. TNM - Clasificación de los Tumores malignos. 6ªed. Ginebra. 2002.
10. WAFIK S. Colon Cancer, Adenocarcinoma. *Medicine Journal* 2001; 2:1-10.
11. CARLON CA, et al. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 47-50.
12. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jap J Surg* 1983; 13: 558-579.
13. BANNURA G, CUMSILLE M, CONTRERAS J, MELO C, BARRERA A, RENEIRO M, PARDO L. Factores pronósticos en el cáncer colorectal. Análisis multivariado de 224 pacientes. *Revista Médica de Chile* 2001; 129:1-11.
14. LUY G, MALDONADO G, CHINGA E, LUY S, PEINADO J. Características clínicas del cáncer colorectal en el Hospital E. Rebagliati Martins 1995-1999; *Rev Gastroenterol Perú* 2000; 20: 406 – 13.
15. MC GILLIWAY DC, SWARTZ SE, ROBINSON AM, CRUES DE, SMITH LE. Adenocarcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surge Gynecol Obstet* 1991; 172:1-7.
16. Registro de Cáncer Lima Metropolitana 1990-1991. Centro de Investigación «Maes Heller». Ed. por Medicina y Desarrollo S.A. Lima, 1995.
17. MILLER BA, RIES LAG, HANKEY BE, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1990(NIH Pub. Nº93-2789) Bethesda, Md National Cancer Institute, 1993.
18. MOREAUX J, CATALA M. Les cancers coliques Résultats du traitement chirurgical et pronostic. Cinquant soixante-dix-neuf-observations. *Pres Med* 1985; 14:463-466.
19. HILLON P, FAIVRE J, MILAN C, BEDENE L, PIARD F, KLEPPING C. Les cancers du rectum et du colon dans le departement de la Cote-d'Or: Treatment, pronostic. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9:704-711.
20. NOZOE T, YASUDA M, HONDA M, INUTSUKA S, KORENAGA D. Obstructing carcinomas of the colon and rectum have a smaller size compared with of non-obstructing carcinomas. *Oncology reports* 2001; 8:1313-1315.
21. GARCIA J, LLOVERA J, DE LACY A, et al. Obstructing colorectal carcinomas. Prospective study. *Disease colon rectum* 1991; 34:759-762.
22. MIURA S, KODAIRA S, HOSODA Y. Immunohistologic analysis of the extracellular matrix components of the fibrous stroma of human colon cancer. *Journal Surgical Oncology* 1993; 53: 557-573.
23. NOZOE T, ANAI H, NASU S, SUGIMACHI K. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 2000; 75:103-107.
24. BEART RW, STEELE GD JR, MENCK HR, CHMIEL JS, OCWIEJA KE, WINCHESTER DP. Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: A National Survey of the Commission on Cancer. *J Am Surg* 1995; 181: 225-236.
25. SURGAR BARKER P. Carcinoma of the colon. Prognosis and operative choice. *Curr Prob Surg* 198; 28: 754-826.
26. GILBERSEN VA. The earlier diagnosis of adenocarcinoma of the large intestine. *Cancer* 1971; 27: 143-149.
27. FAULTERMANK KW, HILL CB, MARKEY JC, FOX JW, COHNY. Cancer of the colon and rectum and anus: A review of 2313 cases. *Cancer* 1974; 34: 951-959.
28. PINILLOS PUELLES A. Cáncer Colorectal: Cuadro clínico y sobrevida. Facultad de Ciencias Médicas UNT. 1995.
29. MILANO M, et al. Cáncer de colon y recto: Cirugía ¿Hay algo más? *Medicina* 1996; 56: 1-6.
30. GALANO R, et al. Cáncer de colon: Seguimiento postoperatorio. *Rev Cubana Cir* 1997; 36: 59-63.
31. COHEN AM, SHANK B, FRIEDMAN MA. Colorectal cáncer. In: DeVita VT. 3ra ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1989. p. 895-964.
32. HAN-SHIANG CHEN, SHEEN-CHEN SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: An analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127: 370-6.
33. SETTI P, SEGALA M, CESANA B, TIBEWRIO G. Obstructing colonic cancer: Failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 243-250.
34. COPELAND EM, MILLER LD, JONES RS. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1968; 116: 875 - 881.
35. JASS JR, ATKIN WS, CUZICK J, et al. The grading of rectal cancer: Historial Perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-459.