

Relación entre el grado de diferenciación celular del cáncer colorrectal y su distribución topográfica

E. Linares Santiago, J. A. Sánchez Calzado*, L. Capitán Morales**, M. Gómez Parra, M. J. González Mariscal, F. J. Mendoza Olivares, M. Sáenz Dana y J. M. Herrerías Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. *Servicio de Oncología Radioterápica. **Servicio de Cirugía. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

Objetivos: intentar establecer la relación existente entre el grado de diferenciación celular del cáncer de colon y su distribución topográfica, en 215 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal entre los años 1997 y 2000.

Material y métodos: se estudiaron de forma prospectiva 215 pacientes (129 hombres y 86 mujeres) de edades comprendidas entre 23 y 84 años, con edad media de 64 años. En todos se realizó colonoscopia completa con varias tomas de biopsia. En los casos de estenosis tumoral con imposibilidad para sobrepasar la lesión se realizó enema opaco. Los estudios de extensión incluyeron TAC y ecografía abdominal, hemograma, perfil bioquímico completo y marcadores tumorales (CEA, Ca 19-9 y alfafetoproteína). La distribución topográfica de los cánceres colorrectales fue la siguiente: recto 78 (35%), sigma 66 (31%), descendente 21 (10%), transverso 12 (6%), ascendente 19 (9%), ciego 11 (5%), y anorrectal 8 (4%).

Resultados: siendo el objetivo de nuestro estudio el establecer la relación entre el asentamiento tumoral en el colon y su grado de diferenciación celular encontramos: a) bien diferenciados 101/215 (47%); b) moderadamente diferenciados 98/215 (45,5%); y c) pobremente diferenciados 16/215 (7,5%). El cáncer bien diferenciado lo encontramos en el 49% de los hombres y en el 43% de las mujeres, el moderadamente diferenciado fue del 43% entre los hombres y del 49% entre las mujeres, el pobremente diferenciado fue del 7,5% entre los hombres y del 7,2% entre las mujeres. Según su distribución: en el *colon izquierdo*, 80 adenocarcinomas eran bien diferenciados, 77 moderadamente diferenciados y 8 pobremente diferenciados; en el *colon transverso*; 7 adenocarcinomas eran bien diferenciados, 3 moderadamente diferenciados y 2 pobremente diferenciados, en el *colon derecho* 11 adenocarcinomas eran bien diferenciados, 15 moderadamente diferenciados y 4 pobremente diferenciados. De los 8 *cánceres recto-anales*, 3 eran bien diferenciados, 3 moderadamente diferenciados y 2 pobremente diferenciados, habiendo observado que dicho grado de diferenciación no tiene un significado estadístico de relación con la distribución topográfica del tumor. Según la clasificación por estadios, los *bien diferenciados* (101/215) fueron

más frecuentes en los estadios B1 (32,6%) y C2 (20,7%); los *moderadamente diferenciados* (98/215) lo fueron en los estadios B1 (28,5%) y C2 (20,4%); el 25% de los estadios C2 fueron tumores *pobremente diferenciados*. No apreciamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los grados de diferenciación por estadios ($p=ns$).

Conclusiones: según nuestros resultados, no hemos observado que el grado de diferenciación celular del cáncer colorrectal se relacione con su localización inicial en el colon y es, igualmente, independiente del sexo y de la edad. En cuanto a su posible relación con la clasificación por estadios de Dukes y Astler-Coller tampoco hemos podido demostrarla.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Distribución topográfica. Diferenciación celular.

Linares Santiago E, Sánchez Calzado JA, Capitán Morales L, Gómez Parra M, González Mariscal MJ, Mendoza Olivares FJ, Sáenz Dana M, Herrerías Gutiérrez JM. Relationship between degree of cellular differentiation in colorectal cancer and topographical distribution. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94:78-82.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon constituye la tercera causa de muerte por neoplasias tras el cáncer de mama y de pulmón, representando el 15% de todos los tumores malignos diagnosticados en la mujer y el 14% en los hombres. Su incidencia va incrementándose continuamente y las tasas de supervivencia a los 5 años en los casos diagnosticados precozmente son del 90%, reduciéndose a apenas un 35% en los estadios locoregionalmente avanzados. En España las tasas de mortalidad por 100.000 habitantes y año se estiman en 22 para los hombres y 19 para las mujeres (2), estimándose que algo más de 11.000 personas/año se diagnostican de cáncer de colon en fases tardías. En Andalucía, las tasas de mortalidad son de 17,75 por 100.000

Recibido: 15-10-01.

Aceptado: 07-02-02.

Correspondencia: Enrique Linares Santiago. Edif. RondaSol, 8, 61A (Tarmarguillo, 25) 41006 Sevilla. Telf.: 954 657135.

habitantes y año. El envejecimiento de la población se relaciona con la mayor incidencia de cáncer colorrectal. Las tasas de incidencia son también mayores en los países desarrollados, relacionándose con determinados patrones dietéticos y mejor calidad de vida, siendo algo más elevadas en los residentes urbanos (3).

El grado de penetración tumoral en la pared intestinal según la clasificación de Astler-Coller (4) y Dukes (5,6) tiene un gran interés pronóstico, teniendo mejor evolución los de menor penetración, hasta el punto que la supervivencia se aproxima al 90% a los 5 años cuando el tumor se limita a la mucosa. La diferenciación celular, es decir, el grado de semejanza morfológica de la células tumorales con las células de origen, componente básico de todo tumor al que parecen vincularse distintos índices de proliferación celular con la consiguiente influencia pronóstica, es el tema central de nuestro trabajo. Se sabe que, en general, cuanto más diferenciado es el tumor mejor es su pronóstico, por lo que nos ha parecido interesante estudiar la posible relación de la variable "diferenciación" con el estadio en el momento del diagnóstico, así como su posible vinculación con la localización topográfica de la neoplasia dentro del colon, la edad y el sexo de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

De forma prospectiva hemos estudiado una serie de 215 pacientes con cáncer colorrectal, 129 hombres y 86 mujeres, con una edad media para ambos sexos de 64 años y un rango de 34 a 90 años para los hombres y de 23 a 84 para las mujeres (Fig. 1). Los pacientes fueron remitidos desde las distintas zonas pertenecientes al Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena, zona de influencia donde se realizó nuestro trabajo, que asistencialmente atiende a una población compuesta por 483.434 habitantes, siendo de características

mixtas, urbano-rural, con un crecimiento de los grupos estarios de más de 65 años y con una importante disminución de la población infantil. La sintomatología fue la habitual en esta patología, fundamentalmente la rectorragia de corta data, estreñimiento asociado a dolor abdominal, rectorragia esporádica de larga evolución, o anemia ferropénica refractaria a tratamiento. Los pacientes estudiados no estaban incluidos en programas de cribado para detección precoz del cáncer colorrectal. Además de la historia clínica y la exploración física, el procedimiento diagnóstico incluyó colonoscopia completa; en los casos de estenosis infranqueables para el colonoscopio con imposibilidad para completar la exploración, se realizó un enema opaco de contraste único con el fin de establecer la existencia de otras lesiones. En todos los pacientes se solicitó hemograma, perfil bioquímico completo, marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 y Alfa-Fetoproteína), así como TAC y ecografía abdominal, de especial interés para descartar metástasis hepáticas o la existencia de compromiso tumoral en órganos vecinos o adyacentes.

Se analizaron las piezas quirúrgicas para establecer los estadios según la clasificación de Dukes y Astler-Coller, así como el grado de diferenciación celular y otras características generales del tumor. La distribución de nuestros pacientes según el grado de diferenciación celular (bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados), y la localización tumoral en el colon se expresan en la figura 2 y tabla I.

En el presente estudio no analizamos las tasas de supervivencia al ser el objetivo fundamental del trabajo establecer la relación entre la diferenciación celular con el estadio, localización topográfica del tumor, edad y sexo.

Método estadístico: se empleó estadística descriptiva para expresar las características generales de la serie según las distintas variables analizadas. Utilizamos el *Chi cuadrado* y la *Prueba Exacta de Fisher* para compara-

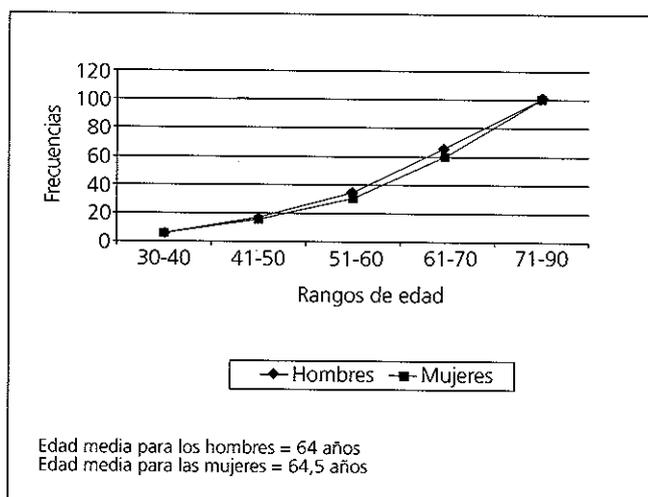


Fig. 1.- Serie por edad y sexo (n=215).

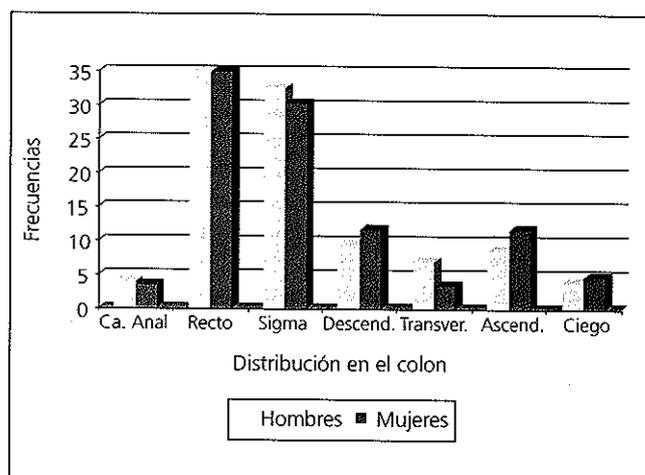


Fig. 2.- Localización tumoral según sexo. La distribución tumoral en el colon según sexo no tuvo diferencias estadísticamente significativas (p=NS).

Tabla I. Grado de diferenciación celular según la distribución tumoral en el colon

Localización en el colon	Bien diferenciado 101/215	Moderadamente diferenciado 98/215	Pobremente diferenciado 16/215	Total% 215
Canal anal	37,5	37,5	25	100
Recto	51,2	45	3,8	100
Sigma	51,5	41	7,5	100
Descendente y flexura esplénica	28,5	71,5	0	100
Transverso	58,3	25	16,7	100
Ascendente y flexura hepática	47,3	42,2	10,5	100
Ciego	18,2	63,4	18,4	100

p= NS en cuanto al grado de diferenciación celular y el asentamiento tumoral en las distintas localizaciones del colon.

ción de variables cualitativas, y cuando procedió, la T de Student para la comparación de medias.

RESULTADOS

En nuestra serie de estudio, 129 hombres y 86 mujeres, la edad media para ambos sexos fue de 64 años y la distribución del cáncer colorrectal, según sexo, fue la siguiente: para los hombres el 76,6% de las lesiones estaban situadas en el colon izquierdo, el 6,9% en el transverso, el 12,3% en el colon derecho y con afectación del canal anal el 3,8%. Para las mujeres el 76,7% de las lesiones estaban situadas en el colon izquierdo, el 3,5% en el transverso, el 16,2% en el colon derecho y con afectación del canal anal el 3,5%, globalmente la distribución del cáncer colorrectal no presentó diferencias significativas entre ambos grupos (Fig. 2). La distribución del cáncer colorrectal en cuanto a su diferenciación celular tampoco representó diferencias significativas en la serie estudiada. Habiendo observado una distribución homogénea en las distintas localizaciones, los pobremente diferenciados son los menos frecuentes siéndolo por igual en todos los grupos, globalmente los bien diferenciados representaron el 47%, los moderadamente diferenciados el 45,5% y los pobremente diferenciados el 7,5%. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la diferenciación celular, entre el cáncer rectal y las distintas localizaciones colónicas consideradas conjuntamente (p=NS), la distribución según la localización y diferenciación celular la reflejamos en la tabla I.

Al tratar de establecer la relación entre la diferenciación celular y el estadio, según la clasificación de Dukes y Astler-Coller, los bien diferenciados 47% (101/215) fueron más frecuentes en los estadios A (14/101), B1

(33/101) y C2 (21/101), los moderadamente diferenciados 45,5% (98/215) en los estadios B1 (28/98), B2 (18/98) C2 (20/98), los pobremente diferenciados 7,5% (16/215) en los estadios C2 (4/16), B2 (3/16) y C3 (3/16). Las diferencias estadísticamente fueron significativas en cuanto al número de neoplasias en las distintas zonas del colon, mayor número de tumores en el colon izquierdo, pero no en cuanto a su diferenciación celular (p=NS), como exponemos en la figura 3 y tabla I. En 104 pacientes (48,3%) encontramos metástasis de algún tipo, distribuidas de la siguiente manera: 83% ganglionares, 9% hepáticas, 4% uterinas por invasión, 2% en peritoneo, 1% en páncreas y estómago, 1% hígado y piel. Los cánceres más metastatizantes estaban localizados en el colon izquierdo fundamentalmente en rectosigma. Estudiada la

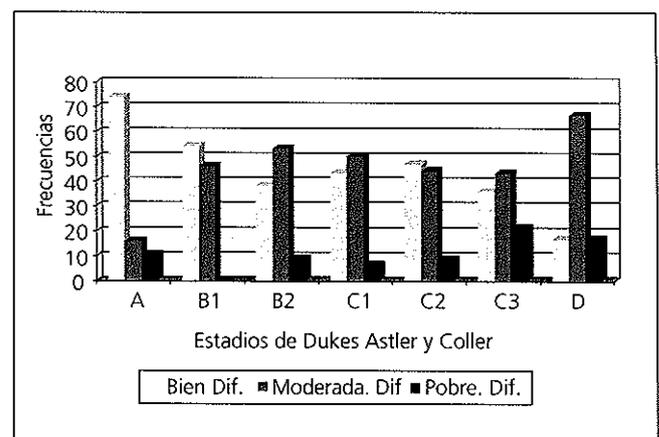


Fig. 3.- Grado diferenciación celular por estadios. Globalmente no hubo significación estadística en el grado de diferenciación celular y la estratificación tumoral (p=NS).

falta de correlación entre grado de diferenciación celular, estadio y lugar de asentamiento del tumor en el colon, también hemos podido comprobar que estos factores pronósticos no se relacionan con la edad de aparición o el sexo.

Del estudio se puede deducir que la diferenciación celular y el estadio (estratificación tumoral) son los condicionantes pronósticos de la agresividad tumoral y no su localización en el colon, independientemente de la edad y el sexo.

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo analizamos la relación que la diferenciación celular tiene con la agresividad tumoral, especificada en el estadio, y su posible vinculación con la distribución topográfica de los tumores, la edad al diagnóstico y el sexo de los pacientes. En nuestra serie la edad media de los pacientes fue de 64 años, con un rango de 23 a 90; el 9,6% tenía menos de 40 años y el 90,4% eran mayores de 41 años. Estos datos, que coinciden con la mayoría de los autores confirman la necesidad para establecer estudios controlados mediante cribados en la población de riesgo a partir de los 50 años. En nuestro estudio la gran mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados, el 41,3% en estadios C de Dukes Astler y Coller y el 6% en estadios D. La detección de la sangre oculta en heces permite diagnosticar el cáncer colorrectal en estadios precoces con una sensibilidad entre el 48 y 80% y una especificidad entre el 97,7 y el 99%, habiendo demostrado reducir la mortalidad del cáncer de colon entre un 15 y 33%, dependiendo del método empleado, no obstante siempre eficaz para diagnosticar esta enfermedad cada vez más frecuente en estadios más precoces (7-10). No obstante, es la colonoscopia el *gold standard* del diagnóstico, ya que permite la visualización directa de la lesión, tomar biopsias de los tumores, y como profilaxis extirpar los adenomas precursores del cáncer de colon (12-14). Todos los pacientes de nuestra serie se diagnosticaron inicialmente mediante la colonoscopia y ninguno había manifestado síntomas que pudieran relacionarse directamente con el cáncer colorrectal en años previos al diagnóstico. La evolución silenciosa y confusa de estas neoplasias obliga a estar expectantes ante cualquier síntoma colónico de reciente aparición en personas mayores de 40 años y a no creer, en estos casos, que una rectorragia es fundamentalmente originada por procesos hemorroidales, tal como sucedió en la gran parte de nuestros pacientes. A la vista de los acontecimientos, el axioma de rectorragia en pacientes jóvenes igual a hemorroides debe comenar a desterrarse, el 9,6% de nuestros pacientes tenían menos de 40 años.

Son pocos los trabajos que hacen mención a la relación entre el grado de diferenciación celular y la estratificación tumoral como factores pronósticos en función con el lugar de asentamiento del tumor en el colon, siendo ésta

nuestra intención hemos podido comprobar que los tumores presentan el mismo grado de agresividad independientemente del lugar de asentamiento. Aun siendo el colon izquierdo (desde flexura esplénica hasta el recto) el asentamiento más frecuente de estos tumores -en nuestra serie representó el 76,6%-, esta localización no es sinónimo de mayor agresividad, sino que sólo es lugar donde se encuentran la mayoría de los cánceres colorrectales. Esta zona del colon, con mayor asentamiento tumoral, también lo es para los adenomas, los cuales, por su grado de atipia celular (alto o bajo grado) tampoco se relacionan con su localización o sexo (53), pero el hecho de encontrar un mayor número de neoplasias en esta zona, no justifica las características de agresividad tumoral en relación con la localización. Según los resultados, un adenoma no pasaría a ser un adenocarcinoma más pronto en el colon izquierdo que en el colon derecho o transverso, todas las localizaciones tendrían las mismas posibilidades para expresar su agresividad tumoral desde la secuencia adenoma-carcinoma y por igual en ambos sexos. Como variable dependiente para la mayor frecuencia de estas neoplasias, al igual que en la mayoría de los estudios publicados, hemos encontrado la edad, la mayor edad se relaciona directamente con la frecuencia de adenomas y carcinomas, edad media de 60 y 64 años respectivamente según nuestros estudios (53).

Igualmente por los resultados, observación que coincide con otros trabajos (22,35,41), hemos observado que el grado de diferenciación celular, y el estadio de Dukes y Astler-Coller no tienen relación con el asentamiento del tumor en el colon, siendo estas características iguales para ambos sexos y una vez desarrollada la neoplasia la agresividad tumoral es independiente de la edad, sexo y del lugar de asentamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1993.
2. Atlas de mortalidad evitable en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.
3. Bonithon-Kopp C, Benhamiche AM. Are there several colorectal cancer? Epidemiological data. Eur J Cancer Prev 1999; 8 Suppl 1: S3 A-12.
4. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139: 846-51.
5. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Pathol 1932; 35: 323-32.
6. Dukes CE. Cancer of rectum. An analysis of 1000 cases. J Pathol Bacteriol 1940; 50: 527-32.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993; 328: 1365-71.
8. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Edered F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 1603-7.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Ensayo controlado aleatorizado de cribado de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal. The Lancet (Ed. Esp.) 1997; 30: 219-25.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Ensayo controlado aleatorizado de cribado de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal. The Lancet (Ed. Esp.) 1997; 30: 213-8.

11. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975; 36: 2251-8.
12. Collet JA, Olynyk JK, Platell CF. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk people: update of a community-based project. *Med J Aust* 2000; 173: 463-6.
13. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevención del cáncer colorrectal mediante una única sigmoidoscopia. *The Lancet (Ed. Esp.)* 1993; 23: 94-9.
14. Bhattacharya I, Sack EM. Colonoscopia de cribado: el coste del sentido común. *The Lancet (Ed. Esp.)* 1996; 29: 313-4.
15. O'Brien NJ, Winawer SJ and the National polyps Study. Patient and polyps characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-80.
16. Binchi A, Mallofre C, Serrano A, Díloz R, Suñol J, Barja J, et al. Estudio de la proliferación celular en pacientes con cáncer colorrectal solitario, sincrónico y con pólipos. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 1992; 82: 402-4.
17. Bolton SJ, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 23: 743-51.
18. David AL, David GW, John HB, Dennis JA, Harinder G, Gregorio C. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-8.
19. Cabeza E, Obrador A. Grupos de riesgo del cáncer colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología* 1997; 20: 274-82.
20. Chattar-Cora D, Onime GD, Valentine IS, Rivera-Cora L. The anatomic distribution of colorectal cancer in a New York City Puerto Rican group. *Bol Asoc Med P R* 1998; 90: 126-9.
21. Chattar-Cora D, Onime GD, Coppa GF, Valentine IS, Rivera L. Anatomic, age, and sex distribution of colorectal cancer in a New York City Hispanic population. *J Natl Med Assoc* 1998; 90: 19-24.
22. Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1255-9.
23. Emmrich P, Holzer H. Tumor genesis and factors in colorectal carcinoma with special consideration of tumor localization. *Zentralbl Chir* 1999; 124: 1079-86.
24. Hernández de la Fuente F, Redondo Figuero C, Revueltas Álvarez S, Morales García D. Supervivencia del adenocarcinoma colorrectal en Cantabria. Estudio de base poblacional (1989) *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88: 329-33.
25. Henry T Lynch, Jane F Lynch. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-92.
26. Hammer K, Hammer J, Oesterreicher C, Potzi R. Advanced distal colonic lesions as predictors advanced lesions in the proximal colon. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 127-34.
27. Ikeda Y, Mori M, Yoshizumi T, Sugimachi K. Cancer and adenomatous polyp distribution in colorectum. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 191-3.
28. Iarumov N, Popkristova E, Viiachki I, Tezviev I, Gachev N. The pathomorphology of complicated colorectal cancer and the stages in the development of tumor process. *Khirurgii (Sofia)* 1999; 55: 21-4.
29. Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F, et al. Digestive cancer in France. Geographic distribution and estimation of national incidence. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 174-80.
30. Gerrit-Jan L, Anne-Marie C-J, Cornelis JH, Van de Velde, Jo H, Johannes HJM, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *New. Engl J Med* 1998; 339: 223-8.
31. Kerry J Goulston, Owen F Dent, Ian Cook. ¿Qué importancia tienen las rectorragias en el diagnóstico del cáncer y los pólipos intestinales? *The Lancet (Ed. Esp.)*. 1986; 9: 441-5.
32. Kressner U, Lindmark G, Tomasini-Johansson B, Bergstrom R, Gerdin B, Pahlman L, et al. Stromal tenascin distribution as a prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 526-30.
33. Lauri AA, Reijo S, Paula K, Federico C, Akseli H, Päivi P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *New Engl J Med* 1998; 338: 1481-7.
34. Lagautriere F, Valvano L, Chaazi M, Benchimol D, Bernard JL, Bourgeon A, et al. Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 491-6.
35. Minardi AJ, Sitting KM, Zibari GB, McDonald JC. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 1998; 64: 849-53.
36. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuch CS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740-52.
37. Bochud M, Bumand B, Froehlich F, Dubois RW, Valder JP, Gonvers JJ. Appropriateness of colonoscopy: Surveillance after polypectomy. *Endoscopy* 1999; 31: 654-63.
38. Bourtron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut* 1995; 37: 830-4.
39. Nicholson FB, Korman MG, Stern AI, Hansky J. Distribution of colorectal adenomas: implications for bowel cancer screening. *Med J Aust* 2000; 172: 428-30.
40. Nithanson SD, Shultz L, Tlley B, Kambouris A. Carcinomas of the colon and rectum: a comparison of staging classifications. *Am Surg* 1986; 52: 428-33.
41. Pocard M, Gallot D, De Rycke Y, Malafosse M. Colorectal adenocarcinoma in patients under 40 years of age. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 955-9.
42. P Suadicani, HO Hein, F Gyntelber. Talla, Peso y Riesgo de cáncer colorrectal. Un seguimiento de 18 años en un grupo de 5.249 varones. *Scandinavian Journal of Gastroenterology (Ed. Esp.)* 1993; 11: 316-9.
43. Rosata FE, Marks G. Changing site distributions patterns of colorectal cancer at Thomas Jefferson University Hospital. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 73-7.
44. Scott KW, Grace RH. The relationship between tumor volume and the extent of spread in colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9: 203-6.
45. Sträter J, Koretz K, Günther AR, Möller P. In situ detection of enterocytic apoptosis in normal colonic mucosa and familial adenomatous polyposis. *Gut* 1995; 37: 819-25.
46. Tetsuji T, Shinichi K, Yasuo T, Motoh O, Shuichi N, Sumio S, et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *New Engl J Med* 1998; 339: 1277-84.
47. Villalba Ferrer F, Bernal Sprekelsen JC, Fuster Diana CA, Asensi Pérez J, Vázquez Prado A, García Coret M J, et al. Tumores múltiples de colon. Estudio protocolizado de 450 carcinomas Colorrectales. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89: 759-63.
48. Yao J, Eu KW, Seow-Choen F, Vijayan V, Cheah PY. Microsatellite instability and aneuploidy rate in young colorectal cancer patients do not differ significantly from those in older patients. *Int J Cancer* 1999; 80: 667-70.
49. Young CJ, Sweeney JL, Hunter A. Implications of delayed diagnosis in colorectal cancer. *Aust N Z Surg* 2000; 70: 635-8.
50. Wollmark N, Wieand HS, Rockette, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. *Ann Surg* 1983; 198: 743-50.
51. Wasylshyn ML, Westbrook CA. Anomalías genéticas en el carcinoma colorrectal. *Hepato-Gastroenterology (Ed. Esp.)* 1992; 5: 476-81.
52. Wigmore SJ, Madhavan K, Redhead DN, Currie EJ, Garden OJ. Distribution of colorectal Liver metastases in patients referred for hepatic resection. *Cancer* 2000; 89: 285-7.
53. Linares Santiago E, Gómez Parra M, Pellicer Bautista F, Romero Castro R, Caunedo Álvarez A, et al. Valoración de los pólipos colónicos hallados mediante colonoscopia. *Gastroenterología y Hepatología* 1999; 22: 273-8.