

Valor pronóstico del patrón de invasión tumoral en el cáncer colorrectal esporádico

Juan Jiménez-Anula^a, Rafael J. Luque^b, José Juan Gaforio^c y Miguel Delgado^c

^aServicio de Cirugía General. Hospital Universitario Médico-Quirúrgico. Jaén. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Neuro-Traumatológico. Jaén. España.

^cDepartamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. Jaén. España.

Resumen

Introducción. Por patrón de invasión tumoral entendemos el tipo de crecimiento, infiltrante o no infiltrante, de los márgenes del tumor. El objetivo de estudio es valorar el patrón de invasión tumoral (infiltrantes/no infiltrantes) en el cáncer colorrectal como factor pronóstico relacionado con la recidiva tumoral y la supervivencia.

Pacientes y método. Se ha estudiado a 105 pacientes con cáncer colorrectal en los que se realizó cirugía radical en el Servicio de Cirugía General de Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén entre los años 1991 y 1997. El tiempo medio de seguimiento fue de 54 meses. En cuanto al patrón de invasión del tumor, se han descrito 2 tipos de crecimiento del margen tumoral: infiltrante y no infiltrante o desplazante.

Resultados. El frente invasor del tumor presentaba una configuración infiltrante en 65 casos (62%). Respecto a la recidiva tumoral, en 14 pacientes (13,3%) se diagnosticaron metástasis a distancia. En el análisis univariable, la configuración infiltrante se comportó como un factor de riesgo de metástasis a distancia con significación estadística; sin embargo, en el análisis multivariable no mantuvo la significación estadística. En cuanto a la supervivencia, fallecieron 30 pacientes (28,5%) por causas relacionadas directamente con la enfermedad neoplásica. La supervivencia media fue de 55 meses. El crecimiento infiltrante fue un factor independiente de riesgo de muerte con significación estadística (*hazard ratio* = 2,50; intervalo de confianza del 95%, 1,05-5,88).

Conclusiones. La configuración infiltrante del patrón de invasión del tumor se relacionó significativamente con el intervalo libre de metástasis. El crecimiento infiltrante fue un factor pronóstico independiente de la supervivencia en el cáncer colorrectal.

Palabras clave: *Cáncer colorrectal. Factor pronóstico. Patrón de invasión tumoral.*

PROGNOSTIC VALUE OF INVASIVE GROWTH PATTERN IN SPORADIC COLORECTAL CANCER

Introduction. Invasive growth pattern refers to the type of growth of the tumoral margins, whether infiltrating or noninfiltrating. The aim of the present study was to evaluate the invasive growth pattern (infiltrating/noninfiltrating) in colorectal cancer as a prognostic factor related to tumoral recurrence and survival.

Patients and method. We studied 105 patients with colorectal cancer who underwent radical surgery in the General Surgery Department of the Hospital Universitario Médico-Quirúrgico of Jaen between 1991 and 1997. The mean length of follow-up was 54 months. Regarding invasive growth pattern, 2 types of growth have been described: infiltrating and noninfiltrating.

Results. Tumoral invasion was infiltrating in 65 patients (62%). Tumoral recurrence: in 14 patients (13.3%) distant metastases were diagnosed. In the univariate analysis, infiltrative pattern was a statistically significant risk factor for distant metastases; however, this factor did not retain statistical significance in the multivariate analysis. Survival: 30 patients (28.5%) died from causes directly related to the neoplastic disease. The mean survival was 55 months. Infiltrating growth pattern was a statistically significant independent risk factor for death (HR = 2.50; 95% CI = 1.05-5.88).

Conclusions. Infiltrating growth pattern was significantly related with the disease-free interval before metastases. Infiltrating growth was an independent prognostic factor of survival in colorectal cancer.

Key words: *Colorectal cancer. Prognostic factor. Invasive growth pattern.*

Correspondencia: Dr. J. Jiménez-Anula.

Gutiérrez Higuera, 2, P 2, 3.º A. 23006 Jaén. España.

Correo electrónico: jimenezanula@hotmail.com

Manuscrito recibido el 27-8-2004 y aceptado el 19-1-2005.

Introducción

En las últimas décadas se han abierto distintas líneas de investigación con el objetivo de identificar los factores que pueden predecir la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal y ayudar a seleccionar a los grupos con un alto riesgo de presentar recidiva tumoral. Numerosos estudios se han ocupado de determinar el valor pronóstico de factores clínicos e histopatológicos del tumor, pero los resultados obtenidos han sido a menudo contradictorios. Sin embargo, hay unanimidad al considerar que el factor más útil y con mayor valor de predicción es el estadio tumoral, que se basa en 3 parámetros: la penetración parietal del tumor primario, la afectación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia. El estadio tumoral es un sistema válido para predicciones globales, pero no para predecir individualmente la evolución postoperatoria. Parece necesario disponer de otros parámetros que ayuden a la identificación de los pacientes que deban ser tratados con cirugía y/o quimioterapia, así como los que pueden beneficiarse de tratamientos más agresivos o experimentales¹. El objetivo de este trabajo es estudiar el patrón de invasión tumoral en el cáncer colorrectal como factor pronóstico relacionado con las metástasis a distancia y la supervivencia. Por patrón de invasión tumoral entendemos el tipo de crecimiento, infiltrante o no infiltrante, de los márgenes del tumor.

Pacientes y método

Se ha estudiado de forma retrospectiva a 105 pacientes con cáncer colorrectal esporádico intervenidos en el Servicio de Cirugía General de Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén entre los años 1991 y 1997.

En todos los pacientes se realizó tratamiento quirúrgico con intención curativa siguiendo los criterios oncológicos de radicalidad. Se ha excluido de esta serie a los pacientes que presentaban, en el momento del diagnóstico, metástasis a distancia.

De cada uno de los casos se estudiaron las siguientes características: sexo, localización tumoral, estadio tumoral TNM, tipo histológico, grado histológico y presencia de invasión venosa y/o invasión linfática.

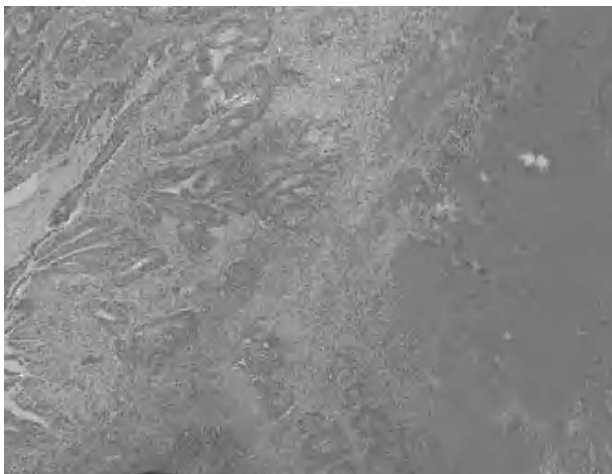


Fig. 1. Patrón de invasión desplazante: se aprecia que la neoplasia invade la muscular propia sin disecar los fascículos musculares (hematoxilina-eosina, 4).

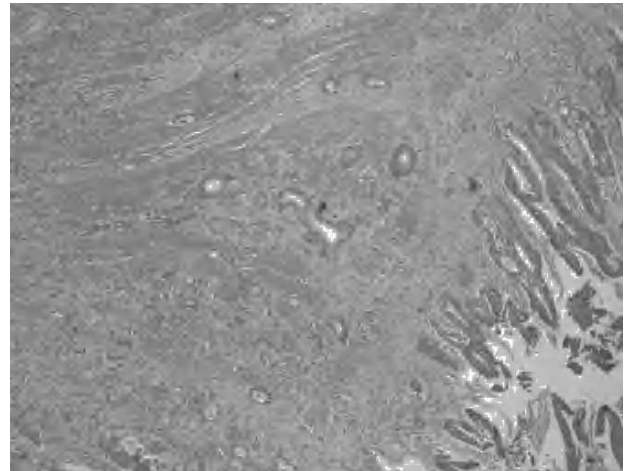


Fig. 2. Patrón de invasión infiltrante: disección de los haces musculares en todo su espesor por glándulas neoplásicas (hematoxilina-eosina, 4).

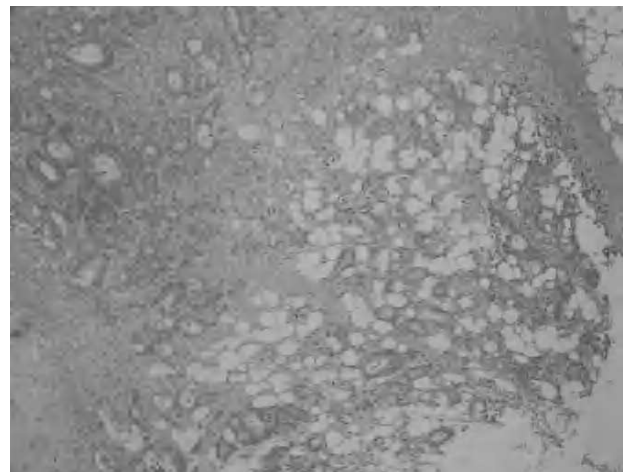


Fig. 3. Patrón de invasión infiltrante: glándulas neoplásicas infiltrando el tejido adiposo pericólico (hematoxilina-eosina, 4).

Patrón de invasión tumoral

Las características del patrón de invasión tumoral en los pacientes seleccionados se estudiaron en muestras de tumor conservadas en el archivo de tejidos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén. Se han descrito 2 modelos de crecimiento de los márgenes del tumor: infiltrante y no infiltrante o desplazante (fig. 1). En este estudio se han considerado como criterios diagnósticos de configuración infiltrante del patrón de invasión tumoral los descritos por Jass et al² y que posteriormente fueron adoptados por el American Joint Committee (AJC)³: la disección del tumor a través del espesor de la muscular propia (fig. 2), la disección del tejido adiposo mesentérico por grupos o cordones irregulares de células (fig. 3) y la invasión perineural (fig. 4). La presencia de cualquiera de estos 3 patrones en un tumor es suficiente para considerarlo como "patrón de invasión tumoral infiltrante". En nuestro estudio se examinaron las secciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina para identificar, en cada caso, la presencia de uno o varios de los criterios para considerar el patrón de invasión como infiltrante o, en ausencia de ellos, como desplazante.

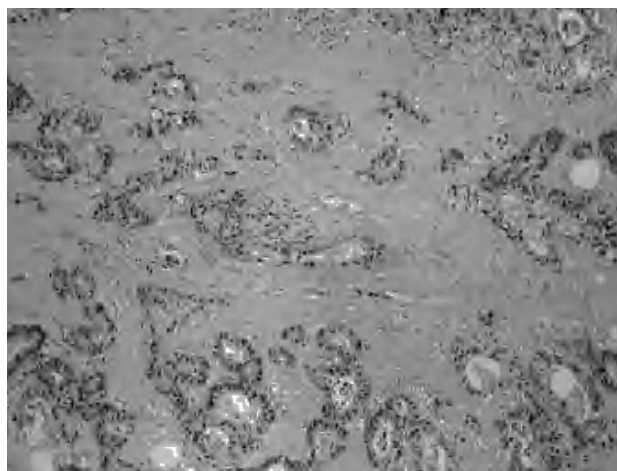


Fig. 4. Patrón de invasión infiltrante: infiltración perineural del tumor (hematoxilina-eosina, 20).

Supervivencia

Intervalo libre de enfermedad. La supervivencia fue medida desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente, o hasta la fecha de la última revisión de la que se tiene constancia. Como fecha de diagnóstico se ha tomado la del informe anatomopatológico preoperatorio o, en los casos intervenidos de urgencia, la fecha de la intervención quirúrgica. El intervalo libre de enfermedad se considera como el tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico y la aparición de recidiva.

Análisis estadístico. Los datos se introdujeron en el programa EpiInfo versión 6.04. Desde ahí se exportaron mediante el programa Stat Transfer versión 6 para ser procesados mediante el paquete Stata 7-SE (College Station, Texas, Estados Unidos).

Se calculó la razón de tasas (RT). La RT indica el número de veces que sucede el fenómeno de interés (la mortalidad) en un grupo con respecto a otro, que es tomado como referencia y al que se asigna el valor 1. Asimismo, se estimó su intervalo de confianza (IC) del 95%, que indica la variabilidad del parámetro y de manera indirecta la signifi-

cación estadística del 5% (cuando el IC no incluye el valor 1). Se construyeron curvas de supervivencia según el procedimiento de Kaplan-Meier y en la comparación de curvas se utilizó la prueba de rangos logarítmicos.

Se elaboró un análisis estratificado y multivariable para identificar los factores de confusión modificadores de la relación (interaccionantes). En el análisis multivariable se utilizó en análisis de regresión de Cox.

Resultados

Descripción de la muestra

De los pacientes incluidos, 54 (51,4%) fueron varones. La edad media fue de 66 años (rango, 39 y 90). La localización tumoral más frecuente fue el recto, con 42 casos (40%), seguido del colon izquierdo, con 39 casos (38%) y del colon derecho en el que se localizaron 23 tumores (22%). La distribución de los casos según el estadio TNM fue la siguiente: estadio I, 26 casos (24,7%); estadio II, 43 casos (41%) y estadio III, 36 casos (34,3%). El tipo histológico predominante, 89 casos, fue el adenocarcinoma (84,7%), seguido por el carcinoma mucinoso en 14 casos (13,3%) y, por último, 1 caso de carcinoma indiferenciado y 1 caso de carcinoma de células en "anillo de sello" (2%). Según el grado de diferenciación tumoral, 14 casos fueron considerados como de alto grado histológico (13,3%), mientras que los 91 restantes (86,7%) eran tumores de bajo grado histológico. En 54 casos (51,4%) hubo infiltración de los vasos linfáticos y en 9 de los tumores (8,6%) se apreció invasión venosa.

Patrón de invasión del tumor

Los tumores estudiados presentaban una configuración infiltrante, siguiendo los criterios diagnósticos descritos, en 65 casos (62%). Entre ellos, 40 casos mostraron

TABLA 1. Relación entre el patrón de invasión tumoral y las características histopatológicas del tumor

	N.º casos	Patrón de invasión tumoral		p (Fisher)
		Infiltrante	Desplazante	
Localización tumoral				
Colon	63	41 (63%)	22 (55%)	0,421
Recto	42	24 (37%)	18 (45%)	
Estadio TNM				0,004
I	26	9 (13,8%)	17 (42,5%)	
II	43	32 (49,2%)	11 (27,5%)	
III	36	24 (36,9%)	12 (30%)	
Tipo histológico				0,063
Adenocarcinoma	89	52 (80%)	37 (92,5%)	
Carcinoma mucinoso	14	12 (18,5%)	2 (5%)	
Carcinoma indiferenciado	1	0	1 (2,5%)	
Carcinoma anillo de sello	1	1 (1,5%)	0	
Grado histológico				1
Bajo	91	56 (86,1%)	35 (87,5%)	
Alto	14	9 (13,8%)	5 (12,5%)	
Invasión linfática				0,001
Ausente	51	22 (33,8%)	29 (72,5%)	
Presente	54	43 (66,2%)	11 (27,5%)	
Invasión venosa				1
Ausente	96	58 (89,2%)	38 (92,5%)	
Presente	9	7 (10,8%)	2 (7,5%)	

TABLA 2. Relación de las características histopatológicas del tumor con las metástasis a distancia

Variable de exposición	Personas-meses	Casos	Tasa 10 ³	TR (IC del 95%)	HR (IC del 95%)
Localización tumor					
Recto	2394	2	0,8	0,31 (0,02-2,75)	0,77 (0,10-5,90) ^a
Colon izquierdo	2194	9	4,1	1,54 (0,38-8,89)	1,79 (0,47-6,79)
Colon derecho	1133	3	2,6	1 (referencia)	1 (referencia)
Estadio TNM					
III	1752	7	4	2,26 (0,67-7,56)	1,62 (0,69-9,60) ^b
I + II	3969	7	1,7	1 (referencia)	1 (referencia)
Invasión linfática					
Sí	2784	10	3,5	2,63 (0,76-11,52)	1,67 (0,44-6,25) ^a
No	2937	4	1,3	1 (referencia)	1 (referencia)
Invasión venosa					
Sí	376	1	2,6	1,09 (0,02-7,28)	0,49 (0,04-4,12) ^a
No	5345	13	2,4	1 (referencia)	1 (referencia)
Grado histológico					
Alto	462	3	6,4	3,10 (0,55-11,75)	2,21 (0,47-10,23) ^c
Bajo	5259	11	2	1 (referencia)	1 (referencia)
Tipo histológico					
Otros	813	3	3,26	1,64 (0,29-6,23)	1,28 (0,30-5,47) ^a
Adenocarcinoma	4908	11	2,2	1 (referencia)	1 (referencia)
Patrón de invasión del tumor					
Infiltrantes	3182	12	3,7	5,28 (1,07-50)	2,27 (0,40-12,5) ^d
No infiltrantes	2539	2	0,7	1 (referencia)	1 (referencia)

IC: intervalo de confianza; tipo histológico "otros": carcinoma mucinoso + carcinoma indiferenciado + carcinoma de "células en anillo de sello".

^aAjustado por: tumor primario, ganglios regionales, grado histológico y patrón de invasión tumoral

^bAjustado por: grado histológico y patrón de invasión tumoral.

^cAjustado por: tumor primario, ganglios regionales y patrón de invasión tumoral.

^dAjustado por: tumor primario, ganglios regionales y grado histológico.

infiltración perineural, en 42 casos se observó disección de la capa muscular y en 20 del tejido adiposo pericólico. En un total de 34 casos se observó sólo 1 de las 3 características definitorias de frente tumoral invasivo, en 27 se observaron 2 de los 3 criterios y sólo en 4 casos se identificaron simultáneamente las 3 características. El patrón de invasión tumoral se relacionó de manera significativa con el estadio TNM ($p = 0,004$) y la invasión linfática ($p < 0,001$); por el contrario, esta relación no se observó con la localización del tumor, el tipo histológico, el grado histológico y la invasión venosa (tabla 1).

Recidiva tumoral

En 14 pacientes (13,3%) se diagnosticaron metástasis a distancia (hepáticas en 8 casos, pulmonares en 4 y en el sistema nervioso central en 2). En la tabla 2 se recoge la relación entre las características histopatológicas estudiadas y la aparición de metástasis a distancia. En el análisis univariable, la configuración infiltrante se comportó como un factor de riesgo de metástasis a distancia con significación estadística (TR = 5,28; IC del 95%, 1,07-50); sin embargo, en el análisis multivariable no mantuvo esta significación (*hazard ratio* [HR] = 2,27; IC del 95%, 0,40-12,5). En la comparación de curvas del tiempo transcurrido hasta la aparición de metástasis, el tipo infiltrante tuvo una relación estadísticamente significativa con el intervalo libre de metástasis ($p = 0,02$) (fig. 5). En 17 pacientes (16%) se produjo recidiva locorregional. En 12 casos la recidiva tuvo lugar en tumores de localización rectal (el 29% de los tumores de recto) y en 5 casos aparecieron en tumores de colon (el 8% de los tumores de colon). Se observó una relación estadísticamente signifi-

cativa entre la recidiva locorregional y la localización tumoral ($p = 0,007$). Asimismo, en el análisis univariable, la localización rectal es un factor de riesgo de recidiva locorregional con significación estadística (TR = 3,61; IC del 95%, 1,18-13,10). En los tumores de localización rectal no se encontró una relación significativa entre la configuración del frente tumoral y la aparición de recidiva locorregional ($p = 0,506$).

Supervivencia

Durante el período de seguimiento fallecieron 37 pacientes. En 30 (28,5%) de ellos, la muerte estuvo relacionada directamente con la enfermedad neoplásica, mientras que los otros 7 pacientes fallecieron por causas ajenas a ésta. La supervivencia media fue de 55 meses. La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 75 y del 60%, respectivamente. Al estudiar la relación entre las características histopatológicas del tumor y la muerte se observó una asociación estadísticamente significativa entre ésta y el estadio TNM II (HR = 5,21; IC del 95%, 1,48-18,32). La invasión venosa (TR = 3,55; IC del 95%, 1,18-8,92) y el grado histológico (TR = 3,46; IC del 95%, 1,25-8,33) se asociaron significativamente a la muerte en el análisis univariable, pero esta relación no mantuvo su significación estadística en el análisis multivariable. La configuración infiltrante de los bordes del tumor se mostró como un factor independiente de riesgo de muerte, esta relación fue estadísticamente significativa (HR = 2,50; IC del 95%, 1,05-5,88). Los demás parámetros histopatológicos no tuvieron una asociación significativa con la muerte (tabla 3).

TABLA 3. Relación de las características histopatológicas del tumor con la muerte

Variable de exposición	Personas-meses	Casos	Tasa 10 ³	TR (IC del 95%)	HR (IC del 95%)
Estadio TNM					
III	1752	9	5,1	2,93 (0,73-16,86)	2,88 (0,75-11,07) ^a
II	2254	18	7,9	3,42 (1,12-13,90)	5,21 (1,48-18,32)
I	1715	3	1,7	1 (referencia)	1 (referencia)
Localización tumor					
Recto	2394	14	5,8	0,94 (0,35-2,77)	0,41 (0,14-1,18) ^b
Colon izquierdo	2194	9	4,1	0,66 (0,22-2,09)	0,22 (0,06-0,74)
Colon derecho	1133	7	6,1	1 (referencia)	1 (referencia)
Invasión linfática					
Sí	2784	19	6,8	1,82 (0,82-4,23)	2,11 (0,87-5,10) ^c
No	2937	11	3,7	1 (referencia)	1 (referencia)
Invasión venosa					
Sí	376	6	15,9	3,55 (1,18-8,92)	0,71 (0,21-2,38) ^d
No	5345	24	4,4	1 (referencia)	1 (referencia)
Grado histológico					
Alto	462	7	15,1	3,46 (1,25-8,33)	1,94 (0,71-5,29) ^e
Bajo	5259	23	4,3	1 (referencia)	1 (referencia)
Tipo histológico					
Otros	813	7	8,6	1,83 (0,66-4,42)	0,72 (0,27-1,90) ^d
Adenocarcinoma	4908	23	4,6	1 (referencia)	1 (referencia)
Patrón de invasión del tumor					
Infiltrantes	3182	23	7,2	2,63 (1,09-7,69)	2,50 (1,05-5,88) ^a
No infiltrantes	2539	7	2,7	1 (referencia)	1 (referencia)

IC: intervalo de confianza.
^aAjustado por: localización tumoral y grado histológico.
^bAjustado por: invasión linfática, recidiva local, metástasis y grado histológico.
^cAjustado por: localización tumoral, recidiva local, metástasis y grado histológico.
^dAjustado por: localización tumoral, invasión linfática, recidiva local, metástasis y grado histológico.
^eAjustado por: localización tumoral, invasión linfática, recidiva local y metástasis.

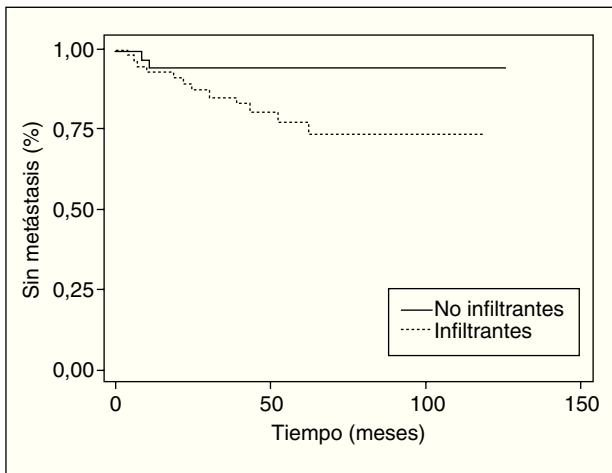


Fig. 5. Curvas de tiempo hasta la aparición de metástasis a distancia en función del patrón de invasión del tumor ($p = 0,02$).

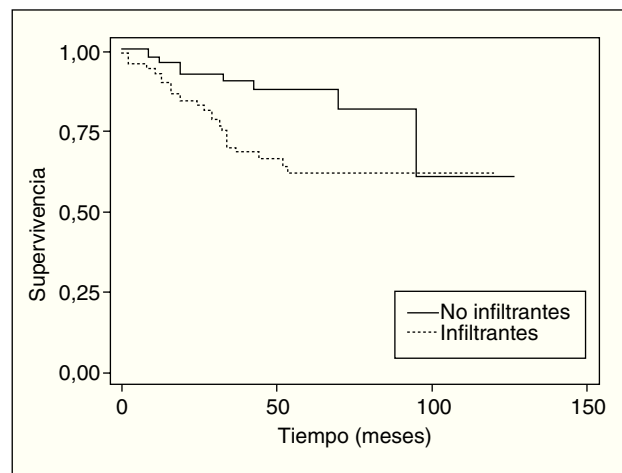


Fig. 6. Curvas de supervivencia según el patrón de invasión tumoral ($p = 0,03$).

En el análisis de supervivencia, las curvas de tiempo transcurrido hasta la muerte relacionadas con el patrón de invasión mostraron diferencias significativas ($p = 0,032$) (fig. 6).

Discusión

Actualmente, el factor pronóstico más útil y con mayor valor de predicción en el cáncer colorrectal es el estadio tumoral. La clasificación de Dukes y el sistema TNM son los sistemas de estadificación patológica más usados y recomendados. Distintos grupos de investigación traba-

jan en la identificación de factores patológicos, independientes del estadio tumoral (tipo histológico, grado histológico, invasión vascular o invasión perineural), que ayuden a predecir con mayor seguridad la evolución de los pacientes que reciben una cirugía radical. Una de las características histopatológicas del tumor que ha sido estudiada como factor pronóstico es el patrón de invasión tumoral. Aunque con frecuencia se ha utilizado el término “crecimiento de los bordes tumorales”, en este trabajo utilizamos la expresión “patrón de invasión tumoral”, ya que consideramos que es más correcta y define con mayor precisión la característica histopatológica objeto de este estudio. Se han descrito 2 modelos de crecimiento

del frente tumoral: desplazante e infiltrante. En nuestro estudio, para establecer el diagnóstico de patrón de invasión infiltrante se han seguido, de forma estricta, los criterios que fueron definidos por Jass et al²: en el examen microscópico, disección del tumor a través del espesor de la muscular propia y/o disección del tejido adiposo mesentérico por grupos o cordones irregulares de células y/o invasión perineural². En el trabajo que presentamos, 65 casos (62%) fueron considerados como patrón de invasión infiltrante. Este porcentaje es sensiblemente superior al que ha sido comunicado por otros autores, tanto en el cáncer de recto⁴ como en series de cáncer colorrectal², ya que se encuentra en torno al 26%. Algunos estudios han puesto de manifiesto el carácter subjetivo de esta variable y el bajo índice de coincidencia entre patólogos al evaluar el patrón de invasión del tumor². En nuestro caso, el estudio de las muestras tumorales fue realizado por un solo patólogo, el mismo en todos los casos. La dificultad para valorar objetivamente estas características ha hecho que la determinación de este parámetro no se realice de forma sistemática en la práctica clínica. Los primeros estudios que analizaron el valor pronóstico de esta característica histopatológica fueron realizados por Jass et al² en una serie de 379 casos de cáncer de recto. Estos autores encontraron que el crecimiento infiltrante del patrón de invasión del tumor es un factor pronóstico independiente relacionado con la supervivencia⁴. Posteriormente, distintos estudios de análisis multivariable han demostrado que el crecimiento infiltrante es un factor de mal pronóstico, tanto en cáncer de recto⁴⁻⁶ como en el de localización colónica⁷. En el estudio que presentamos, en el análisis univariable, el patrón de invasión tumoral se relacionó significativamente con las metástasis a distancia (TR = 5,28; IC del 95%, 1,07-50). Sin embargo, en el análisis multivariable no se comportó como un factor pronóstico independiente. Coincidiendo con las conclusiones de los autores citados, nuestros resultados muestran que la disposición infiltrante del patrón de invasión del tumor es un factor independiente de riesgo de muerte y que esta relación es estadísticamente significativa (HR = 2,50; IC del 95%, 1,05-5,88). A la hora de valorar el significado pronóstico del patrón de invasión tumoral hay que tener en cuenta que uno de los criterios microscópicos de crecimiento infiltrante, la invasión perineural, ha demostrado ser, por sí solo, un factor pronóstico independiente en algunos estudios de análisis multivariable^{8,9}. Según estos estudios, la invasión perineural podría ser una potencial variable de confusión. En nuestra serie, 40 casos (61%) de los que fueron diagnosticados de invasión infiltrante presentaban infiltración perineural, aunque en este trabajo no hemos estudiado el valor pronóstico de esta variable. En la bibliografía que hemos consultado no se detalla el número de casos en que estaban presentes cada una de las características o patrones histológicos que definen la configuración infiltrante. En el grupo de pacientes con cáncer de recto, el patrón de invasión tumoral no se relacionó con la apari-

ción de recidiva locorregional. La relación del patrón de invasión tumoral con la recidiva locorregional queda fuera del objetivo de este estudio, por lo que los datos que se aportan al respecto adolecen de un análisis en profundidad. El valor de predicción del patrón de invasión del tumor relacionado con la recidiva locorregional debe ser objeto de un detallado estudio, tanto de análisis univariable como multivariable. En la clasificación de factores pronósticos del College of American Pathologists, la configuración de los bordes tumorales está incluida en la categoría II. Esta asociación considera que faltan estudios de análisis multivariable suficientemente amplios para definir su valor como factor de predicción de la recidiva tumoral y la supervivencia¹⁰. En este sentido, los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan el uso de esta característica histopatológica como factor pronóstico en el cáncer colorrectal. El Grupo de Estudio del Cáncer Colorrectal del AJC, en la Conferencia de Consenso del año 2000 recomienda que la valoración patológica de la configuración de los bordes tumorales sea estudiada de forma sistemática e insiste en la necesidad de unificar los criterios que definen los 2 modelos de crecimiento de los márgenes tumorales³. En el ámbito nacional, los protocolos multidisciplinares actualmente en desarrollo reconocen la posible utilidad de este parámetro en términos pronósticos¹¹.

Bibliografía

1. Díez M, Pérez J, Martín A. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. *Gastroenterol Integr*. 2001;2:207-21.
2. Jass J, Ajikoa Y, Allen JP, Chan Y, Cohen R, Nixon J, et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. *Histopathology*. 1996;28:543-8.
3. Comptom C, Fenoglio-Preiser M, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on cancer prognostic factors consensus conference. Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88:1739-59.
4. Jass J, Love S, Northover J. A new prognostic classification of rectal cancer. *The Lancet*. 1987;6:1303-6.
5. Comptom CC. Colon and rectum. Protocol applies to all invasive carcinomas of the colon and rectum. Carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas and tumors of the appendix are excluded. Disponible en: http://www.cap.org/cancerprotocols/protocols_index.html
6. Hase K, Shatney C, Jonson D, trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:627-35.
7. Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology*. 1989;14:613-20.
8. Shirouzu KI, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg*. 1993;165:233-7.
9. Knusen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:613-7.
10. Comptom C, Fielding P, Bugart LJ, Conley B, Cooper H, Hamilton S, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:979-95.
11. Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. *Rev Esp Patol*. 2004;37:73-90.