

Asociación entre la Proteína p53 Mutada, Grado de Infiltración y Tamaño del Tumor en Cáncer Colorrectal. Hospital Central FAP 1987-1996

NANCY ROSAS y EBERT TORRES
Sección de Anatomía Patológica, Hospital Central FAP

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la presencia de proteína p53 mutada en pacientes con cáncer colorrectal, y correlacionarla con el tamaño del tumor y grado de infiltración (Dukes). **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se estudió retrospectivamente 40 muestras de casos diagnosticados como carcinoma colorrectal de los registros del Hospital Central FAP, entre los años 1987-1996. Se empleó el método inmunohistoquímico estreptavidina-biotina peroxidasa con el anticuerpo do-7 y con pretratamiento con microondas para la demostración de proteína p53 mutada. **RESULTADOS:** Todos los casos fueron adenocarcinomas, en la gran mayoría medianamente diferenciados; 18 pertenecían a la clasificación Dukes B, 16 a Dukes C, 4 a Dukes A y 2 a Dukes D. El tamaño del tumor era directamente proporcional al grado de infiltración, con un promedio de 5,5 cm³ para Dukes A, y 50,12 cm³ para Dukes D. La presencia total de proteína p53 mutada fue 55%, la positividad fue creciendo según el grado de infiltración del tumor ($\alpha = 0,353$) y del tamaño del tumor ($\alpha = 0,376$). **CONCLUSIÓN:** Entre los casos estudiados, la acumulación de proteína p53 mutada estuvo en relación directa al tamaño y grado de infiltración del tumor.

Palabras claves: Neoplasmas Colorrectales; Proteína p53; Inmunohistoquímica.

ASSOCIATION BETWEEN p53 MUTATIONS WITH TUMORAL SIZE AND DUKES' STAGE AMONG PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA AT THE HOSPITAL CENTRAL FAP, 1987-1996.

SUMMARY

OBJECTIVES: To determine the presence of p53 mutations among patients with colorectal carcinoma and their relationship with the tumoral size and with Dukes' stage classification. **MATERIALS AND METHODS:** Anatomopathological specimens of 40 cases of colorectal carcinoma from the Hospital Central FAP, taken between 1987 and 1996, were re-examined. For detecting p53 protein mutations, the streptavidin-biotin immunoperoxidase immunohistochemical assay with do-7 antibody was used, pre-processing the samples with microwaves. **RESULTS:** All cases were adenocarcinomas, mostly moderately differentiated; 18 were in Dukes B, 16 Dukes in C, 4 in Dukes A and 2 in Dukes D stage. Tumoral size was directly related with Dukes' stage, having a mean size of 5,5 cm³ for Dukes A, and 50,12 cm³ for Dukes D. There was a presence of p53 mutation in 55% of cases; the higher p53 expression, both the higher Dukes' stage ($\alpha = 0,353$) and the higher tumoral size ($\alpha = 0,376$). **CONCLUSION:** Among our cases, p53 mutation accumulation was directly related with tumoral size and Dukes' stage.

Key words: Colorectal Neoplasms; Protein p53; Immunohistochemistry.

Correspondencia:

*Dra. Nancy Rosas Marroquín
Sección Anatomía Patológica
Hospital Central FAP.
Petit Thouars s/n. Miraflores. Lima 18.*

INTRODUCCIÓN

Cada año, más de 1.000.000 de personas en EE.UU. se enteran por primera vez que sufren algún tipo de cáncer. Según la Sociedad Americana de Cáncer, se produjo 538.000 muertes por esta causa en el año 1994, siendo responsable del 23% de todas las muertes (1). En el Perú, la mortalidad por cáncer ocupa el séptimo lugar en incidencia.

Existen criterios por los que pueden diferenciarse los tumores benignos de los malignos, y estas diferencias están en relación con la diferenciación y anaplasia, tasa de crecimiento, invasión local, y metástasis. El cáncer bien diferenciado se forma por maduración o especialización de células indiferenciadas a medida que proliferan, mientras que el tumor maligno indiferenciado se forma por proliferación sin maduración de las células transformadas. La falta de diferenciación no es consecuencia de la desdiferenciación.

Prácticamente el 98% de los tumores malignos del intestino grueso son adenocarcinomas. Esta enfermedad supone casi el 15% de todas las muertes relacionadas con cáncer en EE.UU. (1)

La máxima incidencia del carcinoma colorrectal se produce entre los 60 y 70 años, y menos del 20% de los casos aparecen en personas de menos de 50 años de edad. Cuando el carcinoma colorrectal aparece en una persona joven, se debe sospechar colitis ulcerosa o síndrome de poliposis múltiple predisponente. En los tumores rectales, la proporción varón/mujer es 2:1. En tumores más proximales no existen diferencias entre sexos. El carcinoma colorrectal tiene distribución universal, con mayor incidencia en EE.UU., Canadá, Australia, Suecia y otros países desarrollados. Su frecuencia es significativamente inferior (más de 60 veces) en Japón, América del Sur y África. Los factores ambientales, especialmente los hábitos alimentarios, están implicados en estas enormes diferencias geográficas. Las familias japonesas y polacas que emigraron a EE.UU. han adquirido en el curso de 20 años un índice de frecuencia similar al de los nativos de ese nuevo entorno (2).

En el 70-80% de los carcinomas de colon se han encontrado deleciones en 17p. Esta región contiene el gen supresor p53, el cual está localizado exactamente en el 17p 13.1. El gen p53 es el objetivo más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano (3,4).

La pérdida homocigota del gen p53 se encuentra, como ya lo dijimos, en el 70% de los cánceres del colon, 30 a 50% de los de la mama, y el 50% de los cánceres del pulmón. Las mutaciones del p53 no se limitan a los tumores epiteliales, sino que se han encontrado en una gama diversa de neoplasias, incluyendo leucemias, linfomas, sarcomas y tumores neurogénicos. Aunque en la mayor parte de los casos las mutaciones de p53 se adquieren en las células somáticas, se han descrito formas heredadas de alteraciones de p53.

Los biólogos saben desde hace años que la integridad del mecanismo genético de la célula se halla custodiada por el control del gen p53. Cuando la proteína p53 detecta daños en el ADN, impide la reproducción celular o causa la desintegración de la célula. La proteína p53 actúa sobre el ADN, fijándose en determinados lugares de la cadena y activando genes contiguos (transactivación).

Los genes activados por la proteína p53 hacen que se incremente la presencia de radicales liberados en las células, estas pequeñas moléculas, en su mayor parte subproductos de procesos en los que interviene el oxígeno, atacan y dañan el ADN y los componentes estructurales de la célula. Uno de estos componentes lo constituyen las mitocondrias. Con el fallo de las mitocondrias, la célula empieza a morir. Se estima que el sistema inmune produce radicales liberados que se mantienen almacenados en pequeñas vesículas y son utilizados como armas de destrucción contra las bacterias.

Se han identificado 7.202 genes activados por la proteína p53, de ellos 14 son extraordinariamente productivos en células que disponen de p53. Uno produce una conocida proteína, la p21 que tiene la propiedad de detener el proceso de división celular. El resto de genes producen proteínas que incrementan la liberación de radicales liberados, lo que en último término conduce a la apoptosis o suicidio de la célula (5).

La proteína p53 inhibe el ciclo celular en fase G1, de tal manera que regula tanto la replicación como la proliferación celular, además de ejercer influencia sobre la muerte celular por apoptosis (6).

Como consecuencia, la proteína p53 tiene el papel de suprimir el crecimiento de tumores, evitando la propagación de células con daños genéticos. Este "guardián del genoma" es uno de los blancos principales de

los carcinógenos durante la transformación neoplásica. En los seres humanos la alteración genética que más se asocia al cáncer, independiente del sitio o tejido de origen, es la mutación del gen p53 (^{7,8}).

Bajo condiciones fisiológicas, la proteína p53 normal o de tipo "natural" tiene poca estabilidad, presentando una vida media demasiado corta para poder detectarse en cortes histológicos con métodos inmunohistoquímicos. Por otro lado, cuando existe una mutación del gen, la proteína pierde su función y se vuelve bioquímicamente más estable con una vida media larga, pudiendo acumularse en el núcleo y así alcanzar niveles detectables (⁹).

Los carcinomas colorrectales permanecen asintomáticos durante años, los síntomas se desarrollan de manera insidiosa y muchas veces están presentes durante meses o años antes de que se llegue al diagnóstico. Los carcinomas de ciego y colon ascendente suelen dar síntomas de fatiga, debilidad y anemia ferropénica.

Estas lesiones voluminosas sangran rápidamente y se pueden descubrir en estadios iniciales, siempre que se examine el colon en su totalidad radiológicamente y durante la colonoscopia. Los tumores del lado izquierdo son llamativos porque producen hemorragias ocultas, alteraciones en el hábito intestinal o retortijones en el cuadrante inferior izquierdo.

En teoría, las oportunidades de descubrir de forma precoz y extirpar el carcinoma con éxito serían mayores en las lesiones del lado izquierdo, ya que estos pacientes suelen tener importantes trastornos de la función intestinal, melena, diarreas y estreñimiento. Sin embargo, los carcinomas de recto y sigmoides, cuando son diagnosticados, tienden a presentar una infiltración más avanzada que los tumores de la región proximal y por tanto tienen un peor pronóstico.

En general, en el 25 al 30% de los pacientes recién diagnosticados la enfermedad ya está fuera del alcance de la cirugía curativa.

El factor pronóstico más importante en el carcinoma colorrectal es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. El sistema usado actualmente para determinar el estadio fue descrito por Astler y Coller en 1954, el mismo que representa una modificación de la clasificación de Dukes y Kirklin.

Tabla Nº 1.- Clasificación de Dukes del carcinoma de colon y recto (¹⁶).

Estadio Tumoral	Características Histológicas de la Neoplasia
A	Limitado a la mucosa y submucosa.
B	Con extensión a la muscular o a la serosa; ganglios no afectados.
C	Cualquier lesión con ganglios afectados.
D	Metástasis a distancia.

El estadio se determina sólo después de la resección del tumor, y la extensión por medio de la exploración quirúrgica y el estudio anatomopatológico. Un paciente con estadio A tiene el 100% de posibilidades de supervivencia a los 5 años de la resección; esta cifra cae hasta el 67-54% en lesiones en el estadio B y 43-23% en lesiones en estadio C.

Actualmente alrededor del 25% de los carcinomas se localizan en el ciego o colon ascendente, una proporción similar en el recto y porción distal del sigmoides, y otro 25% en el colon descendente y segmento proximal del sigmoides. El resto está distribuido en otras áreas del colon. Por lo tanto, la detección en más de la mitad de los carcinomas colorrectales por tacto rectal o proctosigmoidoscopia no es tan fácil.

Por esta razón, nos propusimos determinar la presencia de proteína p53 mutada en pacientes con cáncer colorrectal, y correlacionarla con el tamaño del tumor y grado de infiltración (Dukes).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procedió a la revisión de todos los casos cuyos resultados fueron diagnosticados como carcinoma colorrectal, de los registros de la Sección de Patología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, entre los años 1987-1996.

Se encontró un total de 90 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de colon y cuya pieza operatoria se hallara en esta Institución. Se buscó el

respectivo informe anatomopatológico para poder consignar el sexo y edad del paciente, grado de infiltración y metástasis ganglionar (Dukes), tamaño y forma, y localización del tumor. En los casos que no se obtuvieran estos datos en el informe, se procedió a la revisión de las historias clínicas y las láminas histológicas respectivas para su reclasificación. Dicha evaluación permitió seleccionar un total de 56 casos, los cuales se redujeron a 40 casos cuando se retiró del archivo los respectivos bloques de parafina rotulados como "tumor".

De los 40 casos seleccionados, se obtuvieron 2 cortes histológicos de 4 µm para los 2 estudios correspondientes: evaluación de la expresión de proteína p53 mutada (inmunohistoquímica) en los casos de cáncer colorrectal, y evaluación del tipo histológico y grado de infiltración (coloración H-E).

Para la evaluación de la expresión de la proteína p53 mutada en los casos de cáncer colorrectal se utilizó un corte histológico (4 µm) del caso problema recogida en una lámina portaobjetos con adherente (poli-lisina), que evita que el tejido se desprenda durante el proceso de inmunotinción. Después que el corte histológico fue desparafinado e hidratado hasta el agua destilada, se procedió a la recuperación antigénica del tejido en un horno microondas y un tampón citrato 2% por 10 minutos, a una temperatura estandarizada; ello permitió la liberación de los antígenos tisulares del tumor del formol y su visualización al final de la inmunotinción.

Para la inmunotinción se empleó el método inmunoenzimático de estreptavidin-biotin-peroxidasa (LSAB) que es un sistema de coloración variante del método indirecto de la técnica de inmunoperoxidasa. Como anticuerpo primario comercial (DAKO) para reconocer los antígenos tisulares del tumor se empleó un anticuerpo monoclonal sintetizado en ratón para reconocer la proteína p53 mutada.

La inmunotinción consiste en agregar al corte histológico el anticuerpo primario comercial, el cual al reconocer al antígeno específico formará un complejo antígeno-anticuerpo. Seguidamente se agrega un segundo anticuerpo marcado con moléculas de biotina (ligante), el cual reconocerá como antígeno al primer anticuerpo. Luego se agrega moléculas de Streptavidin marcadas con enzima peroxidasa (conjugado), las cuales reconocen a las moléculas de biotina como moléculas afines. Finalmente se agrega un sustrato cromógeno

(DAB) que permite visualizar toda la reacción mediante la formación de un color marrón dorado.

Para la mejor visualización de la inmunotinción, el corte histológico se contrastó con hematoxilina de Harris, se deshidrató, aclaró y montó con Bálsamo de Canadá. La reacción positiva se evidenció con una tinción intranuclear marrón. En el análisis estadístico se empleó la prueba estadística de Goodman y Kruskal tau.

RESULTADOS

De los 40 casos estudiados, podemos observar que el tamaño promedio fue 5,1 cm³ para Dukes A, 32,6 cm³ para Dukes B, 36,37 cm³ para Dukes C y 60,12 cm³ para Dukes D. Como podemos observar en la Figura Nº 1, el tamaño del tumor es directamente proporcional al grado de infiltración del tumor y a la expresión de proteína p53 mutada, siendo 25% para Dukes A, 56% para Dukes B y C, y 100% para Dukes D.

En la Figura Nº 1, podemos notar que el tamaño del tumor va creciendo según el grado de infiltración del tumor; así mismo los valores de positividad para la proteína p53 mutada, siendo 25% para Dukes A, 56% para Dukes B y C, y 100% para Dukes D.

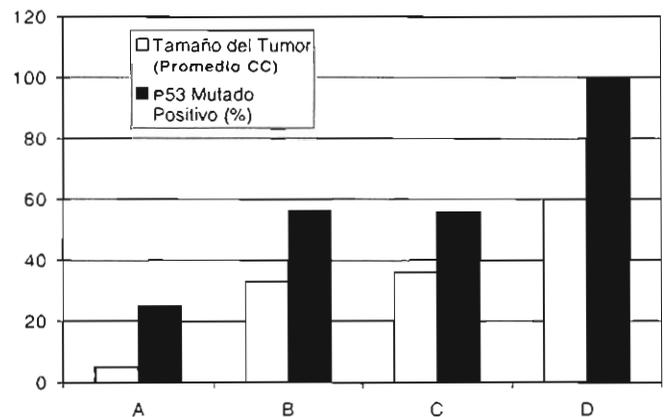


Fig. Nº 1.- Tamaño del tumor y grado de infiltración según la expresión de la proteína p53 mutada en pacientes con cáncer de colon.

En las Figuras Nº 2, 3 y 4 notamos claramente que los núcleos de las células neoplásicas presentan inmunotinción selectiva, la que se observa como una

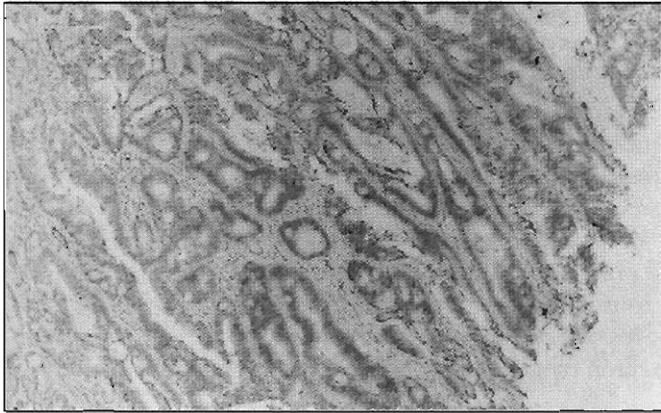


Fig. N° 2.- Tinción inmunohistoquímica intranuclear marrón y heterogénea. Obsérvese que sólo se tiñeron los núcleos malignos (100X).

fina granulación de color marrón dorado, asimismo apreciamos que el estroma y las glándulas del colon no neoplásico permanecen sin colorear.

DISCUSIÓN

La frecuencia según el sexo de los pacientes con cáncer de colon, muestra que el 33% corresponden al sexo masculino y 67% al sexo femenino; esto está en clara contradicción con la literatura, pues ésta afirma que en conjunto la frecuencia global del cáncer de colon es idéntica en ambos sexos⁽²⁰⁾ o que es ligeramente superior en el sexo femenino^(11,12). Sabemos que los factores dietéticos más significativos que parecen predisponer a una mayor incidencia del cáncer de colon son bajo contenido de fibra vegetal no absorbible, alto contenido en hidratos de carbono refinados, alto contenido de grasas y aumento de la microflora anaerobia del colon⁽¹³⁾. En el caso de nuestro grupo de estudio, la alta frecuencia del cáncer de colon en la población femenina podría explicarse por estos factores nutricionales, y podría influir en menor proporción el hecho de que la institución en que se llevó a cabo el estudio, por ser militar, somete a los varones a evaluaciones periódicas, detectando lesiones benignas de colon, como adenomas, impidiendo la progresión a carcinoma. Asimismo, la poca aceptación entre los varones latinos a someterse a exámenes de tacto rectal,



Fig. N° 3.- Inmunohistoquímica, fotografía donde se aprecia que la reacción positiva para p53 mutada es exclusiva en las células neoplásicas (200X).

colonoscopia y proctosigmoidoscopia hacen posible que la frecuencia en su detección y diagnóstico sea baja.

La frecuencia de presentación según grupos de edad muestra que el pico de incidencia tanto femenino como masculino está comprendida entre los 70-79 años, correspondiendo al grupo etáreo comprendido entre los 60-79 años el 70% de todos los casos estudiados. Esto está de acuerdo con los trabajos de investigación de otros autores^(12,14).

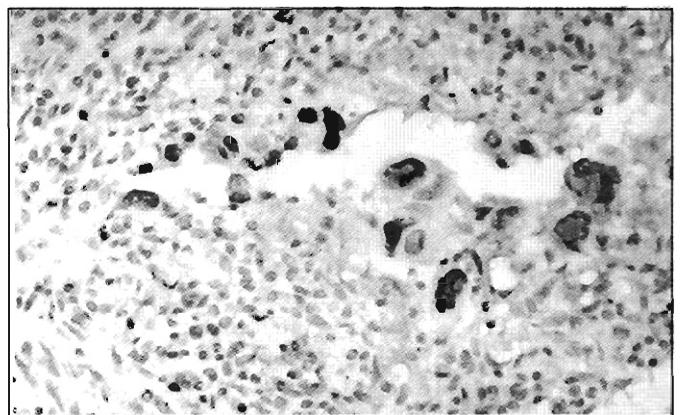


Fig. N° 4.- Inmuntinción para proteína p53 mutada en donde se aprecia claramente la selectividad nuclear con una fina granulación de color marrón dorado (40X).

La localización más frecuente del cáncer de colon en nuestro estudio fue la región recto-sigmoidea; correspondiendo al 48% de todos los casos de pacientes con cáncer de colon, seguido por el colon derecho (24%), colon transversal (18%) y por último colon descendente (10%). Esto concuerda con la localización descrita por otros autores, que también atribuyen el primer lugar de localización de cáncer de colon al recto-sigmoideas, en un rango de 54 a 61%, y la localización menos frecuente al colon descendente en un rango de 5-10% (consideramos al apéndice cecal como constituyente del colon derecho) (12,13,15).

Podemos notar con nuestros resultados que el cáncer de colon localizado en la región recto-sigmoidea en un 90% está dado por lesiones que causan estenosis. En cuanto a las lesiones no estenosantes, el principal sitio donde se asientan es el colon derecho (70%).

Sabemos que macroscópicamente se distinguen los carcinomas en tipo poliposo, ulceroso, infiltrante, escirro y/o coloide, o combinaciones de éstos; sin embargo desde el punto de vista práctico, conviene diferenciarlos sólo en dos tipos: neoplasias que producen los llamados defectos de repleción (suelen ser ulcerovegetantes) pero no estenosis, y las neoplasias anulares que determinan estenosis y suelen ser infiltrantes o escirrosas. Las neoplasias del colon derecho suelen ser abultadas, muy tumorales y fácilmente palpables, ello obedece al predominio del tipo anatómico ulcerovegetante y de crecimiento excéntrico y casi no dificulta el tráfico intestinal, ni provocan manifestaciones suboclusivas porque apenas determinan estenosis. Los del lado izquierdo por el contrario provocan un síndrome oclusivo porque tienen tendencia a crecer concéntricamente en forma anular (10). Nosotros creemos que esta aseveración es válida y concuerda con los resultados hallados.

En cuanto al tipo histológico encontrado en esta serie, todos fueron adeno-carcinomas (100%) siendo el grupo de los medianamente diferenciados el más frecuente (78%). Asimismo, según la clasificación de Dukes, se observó que en los carcinomas incipientes no se dio la variedad pobremente diferenciada. Éstos fueron medianamente y bien diferenciados, y en cuanto a los carcinomas avanzados hubo tendencia a la indiferenciación. Los carcinomas de colon son por lo general adenocarcinomas (98%) de estructura glandular que se originan a partir de las células del fondo de las glándulas de Lieberkühn. Menos frecuentemente son mucoides. Los escamosos

epidermoides son excepcionales (1%) y proceden del canal anal. El grado de diferenciación, muy variable, es independiente del pronóstico y por consiguiente carece de importancia clínica. Sin embargo, otros autores afirman que hay factores de mal pronóstico tales como la penetración del tumor en la pared intestinal hacia la grasa precólica, la mala diferenciación histológica, la perforación y la adherencia del tumor a órganos vecinos; así como la presencia de contenido anormal de ADN y deleciones cromosómicas específicas de las células tumorales, factores que permiten predecir un riesgo elevado de diseminación metastásica y por lo tanto un mal pronóstico (16).

Hemos encontrado un grado de diferenciación histológica más pobre en aquellos adenocarcinomas que estuvieron en estadios más avanzados.

Cuando analizamos los datos acerca del tamaño del tumor, nos percatamos que a menor grado de infiltración del tumor éste presenta menor tamaño y viceversa, los tamaños de los tumores han sido expresados en cm^3 para poder uniformizar criterios. Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de los demás carcinomas y sarcomas, el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon no depende del tamaño de la lesión primaria cuando este parámetro se ajusta según la afectación ganglionar y la diferenciación histológica.

Analizando la vinculación del tamaño del tumor según la expresión de la proteína p53 mutada, podemos observar que los resultados son directamente proporcionales empezando de un 25% en Dukes A hasta 100% de mutación en Dukes D.

La correlación estadística de Goodman and Kruskal tau, aplicada a los valores encontrados según tamaño y presencia de proteína p53 mutada, nos dio un valor de $\alpha = 0,376$ con lo cual podemos afirmar con el 95% de confianza que existe dependencia entre la presencia de la proteína p53 mutada y el tamaño promedio del tumor.

Al analizar la tabla donde se vincula la expresión de la proteína p53 mutada con el grado de infiltración de la tumoración (Dukes), encontramos que el 55% de los carcinomas expresan a la proteína mutada mientras que el 45% no. Según la literatura, los diversos autores señalan un rango de positividad para p53 mutada en cáncer de colon que va de 47 a 80% (17-25) con una media de 63,5%. Asimismo, el 100% de los casos cáncer de colon sumamente invasivo (Dukes D) expresan la proteína p53 mutada, los carcinomas Dukes B y Dukes

C expresan positividad ambos en un 56% y en carcinomas poco invasivos (Dukes A) solamente expresan el 25%. Nos podemos dar cuenta según estos resultados, que a mayor invasión mayor expresión de proteína p53 mutada. A estas variables se les realizó la prueba estadística de Goodman and Kruskal tau, encontrándose el valor de $a = 0,353$ con lo cual podemos afirmar con el 95% de confianza que existe dependencia entre la presencia de la proteína p53 mutada y el grado de infiltración del tumor (Dukes).

Sabemos que la progresión de los adenomas a cáncer de colon está supeditada a la acumulación de defectos genéticos que involucran la activación de protooncogenes y la inactivación de puntos de mutación, y delección de los genes supresores tumorales. La alteración de la proteína p53 es uno de los defectos más comúnmente observados, encontrándose una correlación significativa con el estadiaje de Dukes (^{24,25}).

Otros autores sugieren que esa correlación no existiría y que la expresión de p53 mutada es un evento temprano que no estaría correlacionado con el estadiaje de Dukes (^{21,26}).

En cuanto al tipo histológico en relación a la proteína p53 mutada, nuestros resultados demuestran que sólo existió la variedad de adenocarcinoma; en cuanto a diferenciación, éstos fueron pobre, medianamente y bien diferenciados; podemos observar que no existe relación entre la expresión de la proteína p53 mutada y el grado de diferenciación. Esto estaría de acuerdo con los trabajos reportados por Poller así como Pereyra y Darmon con series de 80 y 18 casos respectivamente (^{21,25,26}).

Encontramos también que la expresión de la proteína p53 mutada era mayor en tumores del lado izquierdo que en los del lado derecho; al igual que los hallazgos hechos por Darmon (²⁵). Poller (²¹) nos habla de una correlación negativa entre la proteína p53 mutada y la localización del cáncer. Sin embargo para nosotros es claramente significativo que sí existe correlación, ya que los porcentajes mayores los encontramos en distintas áreas del lado izquierdo del colon.

Si realizamos un análisis de la distribución de la proteína p53 mutada según el sexo, nos damos cuenta que el porcentaje de mujeres es mayor que el de hombres (14/8). Esto nos da una mayor positividad para la mujeres, aunque según los estudios de Poller (²¹) no habría correlación entre estas variables.

El mayor porcentaje de positividad para la proteína p53 mutada está en el rango de 60-79 años; esto es lógico ya que la mayoría de nuestros casos, así como el pico de incidencia de cáncer de colon están en este intervalo. Sin embargo, esto tampoco tendría una correlación significativa en el pronóstico (²¹).

CONCLUSIONES

El tamaño del tumor en los casos de cáncer de colon de la población estudiada está en relación directa con el grado de infiltración de la neoplasia, y la presencia de proteína p53 mutada es directamente proporcional al tamaño del tumor y grado de infiltración.

AGRADECIMIENTOS

A los Lic. Tec. Med. Jhon Victorio y Yesenia Palomino, asimismo al personal de la Sección de Patología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics. 1994. CA Cancer J Clin 1994; 44: 7-26.
- 2) Freeman WH and col. The cancer problem. Readings from Scientific American. Cancer Biology. New York 1986; pág. 13.
- 3) Zambetti G, Levine A. A comparison of the biology activities of wild type and mutant P53. FASEB 1993; 7: 855.
- 4) Chang F, Syrjänen S, Kurvinen K, Syrjänen K. The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 174-86.
- 5) Lane D. P53 guardian of the genome. Nature 1997; 389: 237-8, 300-9.
- 6) Radinsky R, Fidler IJ, Price JE, Esumi N, Tsan R, Petty CM y col. Terminal differentiation and apoptosis in experimental lung metastases of human osteogenic sarcoma cells by wild type p53. Oncogene 1994; 9: 1877-83.
- 7) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 1994; 54: 4855-78.
- 8) Harris A. Mutant p53: the commonest genetic abnormality in human cancer. J Pathol 1996; 162: 5-6.
- 9) Bruner J, Connely J, Saya H. P53 protein immunostaining in routinely processed paraffin embedded sections. Mod Pathol 1993; 6: 189-94.
- 10) Cooper H, Slemmer J. Surgical pathology of carcinoma of the colon and rectum. Semin Oncol 1991; 18: 367.
- 11) Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin, 1995; 45: 8-30.

- 12) **Jimenes G, Perez M, Nega H, Hano O.** Pesquistaje de lesiones precancerosas y cancerosas del colon en los trabajadores de asbesto. *Rev Cub Hig Epidemiol* 1995, Enero-Junio.
- 13) **Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE.** Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Eng J Med* 1990; 323: 1664.
- 14) **Aschele C, Casazza D, Debernardis A y col.** Lack of correlation between P53 overexpression and response to fura-based chemotherapy in advance colorectal cancer patients. Instituto Nazionale per la ricerca Sul Canero. Genova Italy 1997. Abstract 916 from Altavista.
- 15) **Eddy D.** Screening for colorectal cancer. *Ann Int Med* 1990; 113: 373-84.
- 16) **Robbins S, Cotran R, Kumar V.** Patología estructural y funcional. 5ª edición. Editorial Panamericana. México; 1995. pág. 271-2.
- 17) **Belluco C, Guillen J, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, Cohen AM.** P53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: A dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2696-701.
- 18) **Fante R, Di Gregorio, Losi L, Roncucci L, Ponz de Leon M.** Clinicopathological correlation and prognostic significance of nuclear p53 protein in colorectal cancer. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28(4): 205-10.
- 19) **Sasaki K, Sato T, Kurose A, Ikeda E.** Immunohistochemical detection of P21 waf 1/CIP1/SD11 and P53 sections of colorectal carcinoma. *Human Pathol* 1996; 27(9): 912-6.
- 20) **Liang Z, Liu F, Luo Y.** Detection of the expression of P21, P53, P185 proteins and mutation in colorectal adenoma and carcinoma. *Chung Hua Ping Li Hsueh Chin* 1995; 24(6): 352-5.
- 21) **Poller D, Baxter K, Shepherd N.** P53 and Rb1 protein expression: Are they prognostically useful in colorectal cancer? *Br J Cancer* 1997; 75(1): 87-93.
- 22) **Spitz F, Nguyen D, Skibbert J, Meyn R, Cristiano RJ, Roth JA.** Adenoviral mediated P53 gene therapy enhances radiation sensitivity. *Proc Annu Meet. Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: A2366.
- 23) **Starsynska T, Bromley M, Marlicz K, Roberts SA, Vcinsk M, Stern P.** Accumulation of p53 in relation to long-term prognosis in colorectal carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(2): 183-6.
- 24) **Flamini G, Cuvigliano G, Ratto C, Astone A, Ferreti G, Nucera P, Sofo L, Sgambato A, Boninsegna A, Crucitti F, Cittadini A.** Prognostic significance of cytoplasmic P53 overexpression in colorectal cancer an immunohistochemical analysis. *Eur J Cancer* 1996; 32(5): 802-6.
- 25) **Darmon E, Cleary K, Wargovich M.** Immunohistochemical analysis of P53 overexpression in human colonic tumors. *Cancer Detect Prev* 1994; 18(3): 187-95.
- 26) **Pereira H, Silva S, Juliao R, Garcia P, Perpetua F.** Prognostic markers for colorectal cancer expression of P53 and BCL 2. *World J Surg* 1997; 21(2): 210-3.
- 27) **El Mandani N, Vaillant J, Guiguet M, Prevot S, Bertrand V, Bernard C, Parc R, Bereziat G, Hermelin B.** Overexpression of P53 mRNA in colorectal cancer an its relationship to P53 gene mutation. *Br J Cancer* 1996; 74(4): 528-36.