

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE CÁNCER COLORRECTAL EN COVA DA BEIRA, PORTUGAL Y EL VALOR PRONÓSTICO DE BCL2 EN ASOCIACIÓN CON LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR, ESTADIFICACIÓN TNM, Y TIPO HISTOLÓGICO

PEDRO FERNANDES MOURA¹, JUAN FELIPE ZAPATA MARTINEZ², JAVIER MUÑOZ MORENO³

Recibido para publicación: 15-04-2018 - Versión corregida: 10-10-2018 - Aprobado para publicación: 05-11-2018

Resumen

Objetivo: realizar un estudio descriptivo sobre Cáncer Colorrectal en Cova da Beira Portugal y el valor pronóstico de BCL2 en asociación con la localización del tumor, Estadificación TNM, y tipo histológico. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio en 29 pacientes que tuvieron cirugía curativa para la escisión de Cáncer Colon Rectal (CCR) en Centro Hospitalario Cova da Beira con el objetivo de verificar si la presencia de la oncoproteína BCL2 en células neoplásicas es un factor predictivo del pronóstico, verificando también si es predictivo de la estadificación TNM, localización y diferenciación celular en el Cáncer Colon Rectal. **Resultados:** los hallazgos de este estudio coinciden con lo reportado en la literatura, se encontró que la incidencia del CCR es mayor en hombres que en mujeres, el riesgo de la enfermedad aumenta con la edad y la localización más frecuente de lesión neoplásica es en la porción izquierda del colon, con un total de 26 casos (89,65%). Además, se encontró asociación estadística de la expresión de BCL2 con el pronóstico y con la diferenciación histológica. **Conclusión:** a pesar de las limitaciones de este estudio, los datos hallados guardan relación con lo reportado en la literatura y establecen una asociación estadística de la expresión de BCL2 con el pronóstico y con la diferenciación histológica.

Palabras claves: adenocarcinoma, neoplasias del colon, proteína Bcl2, pronóstico.

Fernandes-Moura P, Zapata-Martinez JF, Muñoz-Moreno J. Estudio descriptivo sobre Cáncer Colorrectal en Cova da Beira Portugal y el valor pronóstico de BCL2 en asocia-

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 18 N° 2, Julio-Diciembre 2018, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Fernandes Moura P., Zapata Martinez J.F., Muñoz Moreno J.

- 1 Mestrado Integrado en Medicina. Faculdade de Ciencias da Saude. UBI. Covilha. Portugal, correo e.: a30675@fcsaude.ubi.pt
- 2 Magister en Biotecnología y Bioprocesos, Universidad de Antioquia, Biohacking Colombia, correo e.: juangato379@gmail.com
- 3 Especialista en Patología Medica, Profesor Titular, Faculdade de Ciencias da Saude. UBI. Covilha. Director de servicio Anatomia Patologica. Centro Hospitalar Cova da Beira. Covilha. Portugal. Correo e.: infojaviermunoz67@gmail.com, jmm@ubi.pt

ción con la localización del tumor, Estadificación TNM, y tipo histológico. Arch Med (Manizales) 2018; 18(2):289-98. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.18.2.2594.2018>.

A descriptive study on Colorectal Cancer in Cova da Beira Portugal and the prognostic value of BCL2 in association with tumor location, TNM Staging, and histological type

Summary

Objective: to carry out a descriptive study on Colorectal Cancer in Cova da Beira Portugal and the prognostic value of BCL2 in association with tumor location, TNM Staging, and histological type. **Materials and Methods:** a study was conducted in 29 patients who had curative surgery for Rectal Colon Cancer (CRC) excision in the Cova da Beira Hospital Center with the objective of verifying whether the presence of the BCL2 oncoprotein in neoplastic cells is a predictive factor of the prognosis, also verifying if it is predictive of TNM staging, localization and cell differentiation in Rectal Colon Cancer. **Results:** the findings of this study coincide with that reported in the literature, it was found that the incidence of CRC is higher in men than in women, the risk of the disease increases with age and the most frequent location of neoplastic lesion is in the left portion of the colon, with a total of 26 cases (89.65%). In addition, statistical association of BCL2 expression with prognosis and with histological differentiation was found. **Conclusion:** despite the limitations of this study, the data found are related to that reported in the literature and establish a statistical association of BCL2 expression with prognosis and histological differentiation.

Key Words: adenocarcinoma, colon neoplasms, Bcl2 protein, prognosis.

Introducción

En Portugal el Cáncer Colon Rectal (CCR) fue el segundo cáncer con mayor incidencia y la primera causa de muerte asociada a cáncer en 2015 [1]. En 2014 la tasa de mortalidad de CCR en Portugal fue de 19,7 en hombres y 10,7 en mujeres por cada 100.000 habitantes [2].

En 2015 a nivel mundial el CCR fue el sexto tumor más común en el mundo representando el 9,46% del total de casos de cáncer y el 9,55% del total de muertes por cáncer. Considerando la edad, la incidencia para CCR fue de 30,9% en hombres y 20,8% en mujeres, alcanzando una mortalidad de 15,9% en hombres y 10,7% en mujeres, por cada 100.000 habitantes [1].

La edad, antecedentes personales y familiares de pólipos adenomatosos, e historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal, forman parte del conjunto de factores de riesgo no modificables, siendo más frecuente en personas mayores de 50 años, con una incidencia 50 veces superior en personas de entre 60 y 79 años, en comparación con las personas de 40 años. Respecto a los factores de riesgo modificables se han identificado las dietas ricas en grasa, especialmente la grasa animal, el sedentarismo, la obesidad y el consumo de alcohol y tabaco [3,4].

El cáncer colorrectal abarca varios subtipos histológicos de neoplasia. Se sabe, sin em-

bargo, que más del 90% de los carcinomas colorrectales son adenocarcinomas [5].

Existen diversas clasificaciones de esta manifestación clínica, siendo la histológica la más común. la Estadificación TNM (Tissue Node Metastasis classification) de la International Union Against Cancer (UICC) es el modo de evaluar el pronóstico y evolución de la enfermedad más común [6,7].

Además de la clasificación TNM, existen otros tipos de estudio para evaluar la gravedad y evolución de la enfermedad. Uno de estos tipos de estudio, es el estudio por inmunohistoquímica, que, en el caso del adenocarcinoma del colon, utiliza con más frecuencia los marcadores tumorales Citoqueratina 20 (KRT20), Citoqueratina 7 (KRT7) y el CDX2. [5,8].

En la actualidad se emplea el marcador tumoral BCL2, el cual posee actividad anti apoptótica y según la literatura científica desempeña un papel preponderante en este proceso de malignidad [9-12]. Es por ello que en este estudio se realizó un estudio descriptivo en 29 pacientes que tuvieron cirugía curativa para la escisión de Cáncer Colon Rectal (CCR) en Centro Hospitalario Cova da Beira planteó y se verificó la asociación entre la sobreexpresión de la oncoproteína BCL2 y la localización del adenocarcinoma de colon, la diferenciación histológica, la estadificación TNM y el pronóstico de la enfermedad.

Materiales y Métodos

Para realizar este estudio se utilizaron 29 casos de pacientes con adenocarcinoma de colon que fueron sometidos a resección quirúrgica curativa entre el año 2003 y 2005, y posteriormente fueron seguidos durante 10 años, analizando la supervivencia de cada individuo en el Centro Hospitalario Cova da Beira (CHCV) en Portugal.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: pacientes con CCR confirmados his-

tológicamente que se sometieron a resección quirúrgica con intención curativa.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), a saber, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; pacientes con síndromes hereditarios, como poliposis adenomatosa familiar (FAP) y cáncer colorrectal hereditario no asociado con poliposis (HCCNP); pacientes sin enfermedad primaria del colon o recto; pacientes diagnosticados con CCR pero que no se sometieron a cirugía, y pacientes con CCR sometidos a tratamiento quirúrgico no curativo.

Los pacientes fueron caracterizados en relación al sexo y edad y clasificados en cuatro grupos, donde el Grupo 1 comprendía aquellos pacientes con edades entre los 50 a los 60 años de edad; Grupo 2 de los 60 a los 65 años de edad; Grupo 3 de los 65 a los 70 años de edad; y Grupo 4 con 70 o más años de edad.

Para la caracterización de las lesiones neoplásicas para el estudio, fueron determinadas características como la localización de la lesión, estadificación TNM y nivel diferenciación. Además, se realizó un estudio de inmunohistoquímica para verificar el porcentaje de células marcadas con BCL-2 así como la intensidad de las células marcadas por el mismo marcador.

Análisis estadístico. En este estudio se utilizaron los softwares Microsoft Office Excel 2016® e IBM SPSS 22.0®.

Inicialmente se realizó un análisis univariante de la estadística de frecuencias para caracterizar la muestra en relación a las varias variables en estudio.

A continuación, se recurrió a la prueba exacta de Fisher para analizar la asociación estadística entre el marcado por BCL2 y las variables localización, grado de diferenciación histológica, estadificación y pronóstico. La opción por la prueba no paramétrica se basó en el hecho de que las variables no presentan una distribución normal, según el test Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$).

Este proyecto fue avalado por el comité de Ética e investigación del Centro Hospitalar Cova de Beira.

Resultados

De la población de estudio, 20 (69%) personas eran del sexo masculino y 9 (31%) del sexo femenino.

De acuerdo con la división de edad propuesta para este estudio, una persona (3%) se encontraba entre los 50 y 60 años, 3 personas (10%), se encontraban entre los 60 y 65 años, 10 personas (34%) se encontraban entre los 65 y los 70 años, y 15 personas (52%) tenían 70 o más años de edad.

En cuanto a la localización del cáncer de colon, 2 personas (7%) tenían lesión en el colon

ascendente, 1 persona (3%) tenía lesión en el colon transverso, 6 personas (21%) tenían lesión en el colon descendente, 10 personas (34%), tenían una lesión en el colon sigmoide y otras 10 (34%) tenían lesión en el recto.

Análisis patológico: En lo que se refiere a la diferenciación histológica, 10 muestras (35%) presentaban una buena diferenciación glandular, 16 (55%) se presentaban medianamente diferenciadas, y 3 (10%) se presentaban poco diferenciadas, respecto al análisis de la distribución de las clasificaciones TNM de la muestra se encontró que la estadificación T2N0M0 (41,4%).

Análisis inmunohistoquímico Después de la coloración inmunohistoquímica se observó que 13 muestras (45%) presentaban el 0% de células coloreadas con el marcador

Tabla 1. Relación entre el porcentaje de expresión de BCL2 y la variable "ubicación". Fuente: los autores

			CA	CT	CD	S	R	Total	p-valor
Expresión	0	n	0	1	3	6	3	13	,749
		%	,0%	7,7%	23,1%	46,2%	23,1%	44,8%	
	25	n	0	0	2	1	3	6	
		%	,0%	,0%	33,3%	16,7%	50,0%	20,7%	
	50	n	1	0	1	2	2	6	
		%	16,7%	,0%	16,7%	33,3%	33,3%	20,7%	
	75	n	1	0	0	1	2	4	
		%	25,0%	,0%	,0%	25,0%	50,0%	13,8%	
	Total	n	2	1	6	10	10	29	
%		6,9%	3,4%	20,7%	34,5%	34,5%	100,0%		

CA: Colon ascendente
Fuente: los autores

CT: Colon Transverso

CD: Colon descendente

S: sigmoides

R: Recto

Tabla 2. Relación entre el porcentaje de intensidad de BCL2 y la variable "ubicación"

			CA	CT	CD	S	R	Total	p-valor
Intensidad	-	n	0	1	3	6	3	13	,447
		%	,0%	7,7%	23,1%	46,2%	23,1%	44,8%	
	+	n	0	0	2	3	5	10	
		%	,0%	,0%	20,0%	30,0%	50,0%	34,5%	
	++	n	1	0	1	1	1	4	
		%	25,0%	,0%	25,0%	25,0%	25,0%	13,8%	
	+++	n	1	0	0	0	1	2	
		%	50,0%	,0%	,0%	,0%	50,0%	6,9%	
	Total	n	2	1	6	10	10	29	
%		6.9%	3.4%	20.7%	34.5%	34.5%	100.0%		

CA: Colon ascendente
Fuente: los autores

CT: Colon Transverso

CD: Colon descendente

S: sigmoides

R: Recto

Tabla 3. Relación entre el porcentaje de expresión del BCL2 y la variable “diferenciación histológica”

			ABD	AMD	APD	Total	Risco Relativo	p-valor
Expresión BCL2	0 %	n	1	9	3	13	2,5	,034
		7,7%	69,2%	23,1%	44,8%			
	25 %	n	2	4	0	6	0,7	
		33,3%	66,7%	,0%	20,7%			
	50 %	n	5	1	0	6	0,7	
		83,3%	16,7%	,0%	20,7%			
	75 %	n	2	2	0	4	1	
		50,0%	50,0%	,0%	13,8%			
	Total	n	10	16	3	29		
		%	34,5%	55,2%	10,3%	100,0%		

ADB: adenocarcinoma bien diferenciado.

AMD: adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

APD: adenocarcinoma poco diferenciado

Fuente: los autores

Tabla 4. Relación entre la intensidad de marcado por Bcl-2 y la variable “diferenciación histológica”

			ABD	AMD	APD	Total	Risco Relativo	p-valor
Intensidad BCL2	-	n	1	9	3	13	1,5	,078
		7,7%	69,2%	23,1%	44,8%			
	+	n	6	4	0	10	0,3	
		60,0%	40,0%	,0%	34,5%			
	++	n	2	2	0	4	0,6	
		50,0%	50,0%	,0%	13,8%			
	+++	n	1	1	0	2	1	
		50,0%	50,0%	,0%	6,9%			
	Total	n	10	16	3	29		
		%	34.5%	55.2%	10.3%	100.0%		

ADB: adenocarcinoma bien diferenciado.

AMD: adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

APD: adenocarcinoma poco diferenciado

Fuente: los autores

BCL2, 6 muestras (21%) presentaban el 25% de las células coloreadas, 6 muestras (21%) presentaban el 50% las células coloreadas y 4 muestras (14%) presentaban el 75% de las células coloreadas, y ninguna muestra tenía un 100% de células coloreadas para el marcador en estudio.

Además, se observó que 13 (45%) muestras presentaban intensidad nula (-) de marcaje para el BCL-2, 10 muestras (35%) presentaban intensidad +, 4 muestras (14%) presentaban intensidad ++, y 2 muestras (7%) presentaban la intensidad máxima (+++) de coloración para el marcador en estudio.

Para establecer una asociación entre la expresión de BCL2 y cada una de las variables en estudio, se realizaron las Tablas de la 1 a la 8.

En relación a la variable “localización” se encontró, a través de la prueba de Fisher, que no existe una asociación entre esta variable con los valores de porcentaje de células marcadas por BCL2, pues se obtuvo un p-valor = 0,749. Lo mismo ocurrió con los valores de intensidad de expresión del marcador, análisis en el cual se obtuvo un p-valor = 0,447.

El grado de diferenciación histológica presentó una asociación significativa con el

porcentaje de expresión del marcador BCL-2, donde se obtuvo un p-valor = 0,034, rechazando, por lo tanto, H0. En particular, se puede constatar que los casos de adenocarcinoma poco diferenciado son estadísticamente significativos para la expresión del 0% de BCL2, lo cual corresponde al 10,3% de los casos registrados en la muestra. Además, los casos de Adenocarcinoma bien diferenciado son estadísticamente más frecuentes en los casos con una expresión del 50% de BCL2.

Por otro lado, el grado de diferenciación histológica y la intensidad de la expresión del marcador BCL2 se mostraron independientes el uno del otro, es decir, sin una asociación estadística significativa (p-valor = 0,078).

En cuanto a la estadificación, éste no presentó una relación significativa con el porcentaje de expresión del marcador BCL-2, debido a que este presentó un p-valor = 0,163. Tampoco se encontró una asociación significativa con la intensidad de la expresión del BCL2 p-valor = 0,070.

Tabla 5. Relación entre el porcentaje de Expresión del BCL2 y la variable “estadificación”

			T1N0 M0	T2N0 M0	T2N1 M0	T3N0 M0	T3N1 M0	T3N1 M1	T3N2 M1	Total	p-valor
Expresión	0	n	0	2	2	4	3	1	1	13	,163
		%	,0%	15,4%	15,4%	30,8%	23,1%	7,7%	7,7%	44,8%	
	25	n	2	3	0	1	0	0	0	6	
		%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%	20,7%	
	50	n	2	4	0	0	0	0	0	6	
		%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	20,7%	
	75	n	2	4	0	0	0	0	0	4	
		%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	13,8%	
	Total	n	5	12	2	5	3	1	1	29	
		%	17,2%	41,4%	6,9%	17,2%	10,3%	3,4%	3,4%	100,0%	

T tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia el tejido cercano;
N diseminación del cáncer hasta los ganglios linfáticos cercanos
M metástasis

Fuente: los autores

Tabla 6. Relación entre la intensidad de marcación por Bcl-2 y la variable “estadificación”

			T1N0 M0	T2N0 M0	T2N1 M0	T3N0 M0	T3N1 M0	T3N1 M1	T3N2 M1	Total	p-valor
Intensidad	-	n	0	2	2	4	3	1	1	13	,070
		%	,0%	15,4%	15,4%	30,8%	23,1%	7,7%	7,7%	44,8%	
	+	n	2	7	0	1	0	0	0	10	
		%	20,0%	70,0%	,0%	10,0%	,0%	,0%	,0%	34,5%	
	++	n	2	2	0	0	0	0	0	4	
		%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	13,8%	
	+++	n	1	1	0	0	0	0	0	2	
		%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	6,9%	
	Total	n	5	12	2	5	3	1	1	29	
		%	17,2%	41,4%	6,9%	17,2%	10,3%	3,4%	3,4%	100,0%	

T tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia el tejido cercano;
N diseminación del cáncer hasta los ganglios linfáticos cercanos
M metástasis

Fuente: los autores

Tabla 7. Relación entre el porcentaje de Expresión del Bcl-2 y la variable “pronóstico”

			Muere	Vive	Total	Riesgo Relativo	p-valor
Expresión	0 %	n	13	0	13	9,6	,000
		100,0%	,0%	44,8%			
	25 %	n	2	4	6	3,6	
		33,3%	66,7%	20,7%			
	50 %	n	0	6	6	0,7	
		,0%	100,0%	20,7%			
	75 %	n	0	4	4	1	
		,0%	100,0%	13,8%			
	Total	n	15	14	29		
		%	51,7%	48,3%	100,0%		

Fuente: los autores

Tabla 8. Relación entre la intensidad de marcación por Bcl-2 y la variable “pronóstico”

			Muere	Vive	Total	Riesgo Relativo	p-valor
Intensidade	-	n	13	0	13	5,8	,000
		%	100,0%	,0%	100,0%		
	+	n	2	8	10	1,4	
		%	20,0%	80,0%	100,0%		
	++	n	0	4	4	0,6	
		%	,0%	100,0%	100,0%		
	+++	n	0	2	2	1	
		%	,0%	100,0%	100,0%		
	Total	n	15	14	29		
		%	51.7%	48.3%	100.0%		

Fuente: los autores

El pronóstico reveló una influencia significativa en el porcentaje de expresión de BCL2, ya que presentó un p-valor = 0,000, demostrando de esta manera una asociación entre las variables “Porcentaje de expresión del BCL2” y “Pronóstico”.

A través del análisis de los resultados obtenidos, los pacientes que murieron durante los 10 años de seguimiento están estadísticamente asociados al porcentaje de expresión del 0% del marcador Bcl-2, mientras que los pacientes que sobrevivieron mostraron estadísticamente una mayor frecuencia en el porcentaje expresión de BCL2 del 50% y del 75%.

En cuanto a la variable “Intensidad de marcado por BCL2”, se verificó después del análisis de todas las tablas que el pronóstico es la única

variable que presenta una asociación significativa con la intensidad de la expresión de este marcador, obteniendo en la prueba de Fisher un “ $p = 0,000$ ”. Los pacientes que murieron son estadísticamente más frecuentes para una intensidad de expresión de BCL2 negativa que corresponde al 51,7% de la muestra. Los que sobrevivieron se asocian significativamente con una intensidad de expresión + y con la intensidad ++.

Discusión

Los hallazgos de este estudio coinciden con los reportes de la literatura, demostrando que la incidencia del CCR es mayor en hombres que en mujeres y el riesgo de la enfermedad aumenta con la edad [1,13–17]. De igual forma

se encontró que la localización más frecuente de lesión neoplásica fue en la porción izquierda del colon, con un total de 26 casos (89,65%), resultados que coincide con lo reportado en la literatura, donde se indica que la carcinogénesis en esta ubicación es mayor que en la porción derecha del colon [18,19].

Con el análisis de Fisher sólo se logró encontrar una asociación estadística de la expresión de BCL2 con el pronóstico y con la diferenciación histológica, sin embargo, estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura y son un indicador potencial del pronóstico del CCR y su mortalidad. Este hallazgo puede ayudar a identificar un subconjunto de pacientes con un fenotipo más agresivo y guiar las elecciones de quimioterapia adyuvante, debido a que una disminución en la expresión de BCL2 en CCR se asocia con una disminución de la supervivencia específica [14].

De acuerdo con los resultados, las lesiones neoplásicas con un porcentaje superior de células que expresan BCL2, tienen una mayor probabilidad de ser bien diferenciadas, por el contrario, las lesiones con un menor porcentaje de expresión de este marcador, tienen una mayor probabilidad de ser mal diferenciadas.

Además de este hallazgo, se verificó también que tanto la intensidad del marcador BCL2 como el porcentaje de células con el marcador positivo estaban relacionadas con el pronóstico de los pacientes. Según este estudio, un mayor porcentaje de células con BCL2 con una mayor intensidad de marcado, pueden asociarse a un mejor pronóstico. Por el contrario, aquellos pacientes que poseían un menor porcentaje de células marcadas con BCL2 y una menor intensidad de marcado presentaban un peor pronóstico asociado a la ausencia del marcador BCL2 en las células neoplásicas.

Aunque BCL2 es una proteína asociada a actividades anti-apoptóticas [10,11] y, su incremento y presencia debería estar asociada a un desenlace más grave, es posible que los

hallazgos reportados en este estudio, en los cuales se evidencia que un incremento en esta proteína presenta un mejor pronóstico, puede ser debido al hecho de que la presencia de la proteína BCL2 sólo es indicativa de la transcripción de otras proteínas también expresadas por el gen BCL2, las cuales, actuando independientemente, pueden tener una acción estimuladora de la apoptosis en células neoplásicas [10, 11].

Otra explicación posible para este acontecimiento, es la noción de que la mortalidad asociada a neoplasias deriva no del tamaño del tumor primario sino de su capacidad de metástasis hacia órganos más distantes. Teniendo esto en cuenta, es posible que la expresión de BCL2 pueda estar asociada a una menor capacidad de metástasis de la lesión primaria. Es importante mencionar que esta hipótesis no es no ha sido validada y por ende no existe consenso al respecto en la literatura científica [14].

Aunque el BCL2 es objeto de estudio de la comunidad científica desde hace más de 30 años, todavía no hay consenso en cuanto a su real valor pronóstico y clínico en el CCR. A pesar, de que muchos artículos no han encontrado una asociación entre el pronóstico CCR y la proteína BCL2 [6,20,21], la mayoría de los trabajos sobre este tema, tienden a relacionar la existencia de un mayor nivel de esta proteína con un pronóstico más favorable [9, 14,22,23], tal como se verifica en este estudio.

Es de notar que algunos artículos defienden incluso la existencia de un mejor pronóstico asociado a esta proteína en el cáncer de ovario, cáncer de pequeñas células del pulmón, y cáncer de mama con nódulos linfáticos no invadidos [14,22].

A pesar de que los resultados de este estudio parecen coincidir con la totalidad de los resultados de la comunidad científica, es importante tener en la cuenta que esta investigación conto sólo con 29 casos, por lo que los hallazgos en esta investigación tienen una significación limitada.

Otro factor limitante es que en este estudio solo se analizó un único marcador neoplásico [9,22]. Es por ello que se sugiere investigaciones con mayor número de pacientes y el análisis de varios marcadores simultáneamente con lo cual se pueda establecer una investigación con un mayor valor predictivo.

Sin embargo, estos hallazgos, con sus limitantes con relación al número de pacientes y los marcadores, aportan datos descriptivos a la comunidad científica y la vigilancia epidemiológica de este cáncer en Portugal y poblaciones similares.

Conflictos de interés: ninguno declarado.

Fuentes de financiación: Centro Hospitalar Cova da Beira.

Literatura citada

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. **Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study.** *JAMA Oncol* 2017; 3(4):524-48. DOI: 10.1001 / jamaoncol.2016.5688.
2. Miranda N, Portugal C. **Doenças Oncológicas em Números, Programa Nac Para Doenças Oncológicas.** Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015
3. NIH NCI. **Colorectal Cancer - Cancer Stat Facts, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.** Maryland: National Institutes of Health; 2017
4. Hagggar FA, Boushey RP. **Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors.** *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4):191-7. DOI: 10.1055 / s-0029-1242458
5. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. **Colorectal carcinoma: Pathologic aspects.** *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3):153-73. DOI: 10.3978 / j.issn.2078-6891.2012.030
6. Zeestraten ECM, Benard A, Reimers MS, Schouten PC, Liefers GJ, van de Velde CJH, et al. **The Prognostic Value of the Apoptosis Pathway in Colorectal Cancer: A Review of the Literature on Biomarkers Identified by Immunohistochemistry.** *Biomark Cancer* 2013; 5:13-29. DOI: 10.4137 / BIC. S11475
7. Norma nº 025/2012 de 27 de dezembro, Diagnóstico Estadiamento e Tratamento do **Adenocarcinoma Colo-Rectal.** (Direção-Geral da Saúde, Normas para a Melhoria Contínua da Qualidade no Sistema de Saúde 28-07-2015).
8. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. **The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody.** *Diagn Pathol* 2012; 7:90-0. DOI: 10.1186 / 1746-1596-7-9.
9. Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, Kamalidehghan B, Houshmand M. **Is Bax/Bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer?** *Iran Biomed J* 2015; 19(2):69-75. DOI: 10.6091 / ibj.1366.2015
10. D'Orsi B, Mateyka J, Prehn JHM. **Control of mitochondrial physiology and cell death by the Bcl-2 family proteins Bax and Bok.** *Neurochem Int* 2017; 109:162-70. DOI: 10.1016 / j.neuint.2017.03.010.
11. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. **bcl-2 and p53 Oncoprotein Expression during Colorectal Tumorigenesis.** *Cancer Res* 1995; 55(2):237-41.
12. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Matsushita K, Kawamura M, Okugawa Y, et al. **Gene expression profiles of tumor regression grade in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy.** *Oncol Rep* 2012; 28(3):855-61. DOI: 10.3892 / o.2012.1863.
13. Grabovoy AN, Kolesnik OO, Savchyn TM, Antoniuk SA. **Modelling of survival of patients with colon adenocarcinoma based on multivariable analysis of the state of cancer cell nuclear apparatus.** *Exp Oncol* 2016; 38(1):45-8.
14. Nicholson AD, Guo X, Sullivan CAW, Cha CH. **Automated Quantitative Analysis of Tissue Microarray of 443 Patients with Colorectal Adenocarcinoma: Low Expression of Bcl-2 Predicts Poor Survival.** *J Am Coll Surg* 2014; 219(5):977-87. DOI 10.1016 / j.jamcollsurg.2014.07.007.
15. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-917. DOI: 10.1002 / ijc.25516
16. Cotter J. **Colorectal cancer: Portugal and the world.** *Acta Med Port* 2013; 26(5):485-6. PMID: 24192082
17. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. **Colorectal cancer in Portugal.** *Eur J Health Econ* 2010; 10(1):65. DOI 10.1007 / s10198-009-0187-9

18. Byun JH, Ahn JB, Kim SY, Kang JH, Zang DY, Kang SY, et al. **The impact of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer: a Korean Cancer Study Group CO12-04 study.** *Korean J Intern Med* 2017; DOI: 10.3904 / kjim.2016.348.
19. Kim D, Kim SY, Lee JS, Hong YS, Kim JE, Kim K-P, et al. **Primary tumor location predicts poor clinical outcome with cetuximab in RAS wild-type metastatic colorectal cancer.** *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1):121. DOI: 10.1186 / s12876-017-0694-6.
20. Kouraklis G, Kakisis J, Theoharis S, Tzonou A, Glinavou A, Raftopoulos J, et al. **Prognostic significance and correlation with survival of bcl-2 and TGF-beta RII in colon cancer.** *Dig Dis Sci* 2003; 48(12):2284-9. DOI 10.1023/B:DDAS.0000007864.24866.77
21. Dursun A, Poyraz A, Süer O null, Sezer C, Akyol G. **Expression of Bcl-2 and c-ErbB-2 in colorectal neoplasia.** *Pathol Oncol Res POR* 2001; 7(1):24-7.
22. Saleh HA, Jackson H, Khatib G, Banerjee M. **Correlation of bcl-2 oncoprotein immunohistochemical expression with proliferation index and histopathologic parameters in colorectal neoplasia.** *Pathol Oncol Res POR* 1999; 5(4):273-9.
23. Manne U, Myers RB, Moron C, Poczatek RB, Dillard S, Weiss H, et al. **Prognostic significance of Bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma.** *Int J Cancer* 1997; 74(3):346-58.

