

## Tesis de Grado

# Evaluación de los marcadores tumorales en pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital de "Solca" Guayaquil.

Dr. Boris Ramírez Ibarra.

Dpto. de medicina Interna, SOLCA - Guayaquil

## El Problema

### Ubicación del Problema

Durante varios años, el cáncer colorrectal ha sido la neoplasia más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y los países Occidentales luego del cáncer de pulmón.

En Ecuador específicamente en Guayaquil, según los datos aportados por el Registro Nacional de Tumores, el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor digestivo más frecuente en nuestro medio después del cáncer de estómago. Y es la quinta neoplasia más común que se presenta en los dos sexos.

En el año 2005 se presentaron 103 casos, representando el 4% de todos los cánceres reportados en el 2005 en los dos sexos.

### Planteamiento del Problema

¿La determinación de los marcadores tumorales ayuda al diagnóstico del cáncer de colon y recto en nuestro medio?

### Objetivo General

Evaluar y establecer la Sensibilidad y Especificidad del: CEA, CA 19-9, CA 72-4 en pacientes con cáncer colorrectal en el Servicio de Gastroenterología del hospital de "SOLCA" Guayaquil.

### Objetivos Específicos.

- 1) Establecer la edad cronológica de mayor presentación.
- 2) Conocer en cual de los dos sexos existe una mayor incidencia de cáncer colorrectal.
- 3) Identificar el tipo histológico de cáncer colorrectal más frecuente en nuestro medio.
- 4) Determinar valores serológicos de los marcadores

tumorales en lesiones malignas y lesiones no malignas de la mucosa del colon.

- 5) Establecer la sensibilidad de los marcadores tumorales en los diferentes estadios evolutivos del cáncer colorrectal
- 6) Establecer cual de los tres marcadores tumorales presenta mayor utilidad en los pacientes con cáncer de colon y recto.
- 7) Analizar y comparar los valores serológicos de los marcadores tumorales con los resultados histológicos obtenidos durante la colonoscopia.

## Marco Teórico

### Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias (en su mayoría proteínas) que a menudo pueden detectarse en la sangre, orina, o tejidos del cuerpo de algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer. Son producidos por el tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de cáncer o ciertas condiciones benignas. Los marcadores tumorales reflejan crecimiento, actividad y permiten conocer la presencia, evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno.

Para la mayoría de los médicos, el uso más importante de los marcadores tumorales son dos:

- 1) Determinación de la eficacia del tratamiento del cáncer.
- 2) La detección de cáncer recurrente.

### Antígeno Carcinoembrionario CEA

Se utiliza primordialmente para control del cáncer colorrectal, sobre todo cuando la enfermedad ha desarrollado metástasis. También se utiliza después del tratamiento para controlar la recaída del cáncer colorectal. Existe una gran variedad de cánceres que pueden producir niveles elevados de este marcador tumoral: melanoma, linfoma, mama, pulmón, páncreas, estómago, cuello del útero, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario.

Entre los trastornos benignos que elevan el CEA tenemos: Enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, patologías del hígado y el uso del tabaco.

### Correspondencias y Separatas:

Dr. Boris Ramírez Ibarra.

Dpto. de medicina Interna, SOLCA - Guayaquil

### CA 19-9

El CA 19-9 inicialmente se detectaba en pacientes con cáncer colorrectal, pero también se le ha identificado en pacientes con cáncer del páncreas, estómago y de los conductos biliares. Los trastornos no cancerosos que pueden elevar los niveles de CA 19-9 incluyen: la litiasis biliar, pancreatitis, cirrosis hepática, y colecistitis.

### CA 72-4

Constituye una prueba más reciente que se está usando para el cáncer de ovario y para tumores cancerosos que se originan en el tracto gastrointestinal, especialmente el cáncer de estómago.

## Cáncer Colorrectal

### “Epidemiología y Patogenia.”

En nuestro medio aunque las neoplasias de Próstata y Cuello Uterino sean las más frecuentes en los sexos masculino y femenino respectivamente, el adenocarcinoma de colon y recto es la quinta neoplasia interna más frecuente que afecta a ambos sexos. Y es la segunda neoplasia digestiva más común después del cáncer de estómago.

Más del 80% de los cánceres colorrectales aparecen en pólipos adenomatosos, cuya prevalencia aumenta del 20 al 25% a los 50 años y al 50% a los 75 u 80 años de edad.

### Hipótesis

Es posible que los marcadores tumorales como el CEA, CA 19-9, CA 72-4, sean considerados como útiles para el diagnóstico del cáncer colorrectal.

### Criterios de inclusión

- Pacientes con Cáncer Colorrectal diagnosticados por colonoscopia.
- No estar en tratamiento alguno para Cáncer de Colon o Recto.
- Pacientes de cualquier edad y sexo con sintomatología intestinal que sea admitido al Departamento de Gastroenterología para estudio colonoscópico.
- Pacientes con afecciones Digestivas como (Hepáticas, Pancreáticas, Enfermedad Inflamatoria Intestinal), y que presenten marcadores tumorales séricos elevados.

### Criterios de exclusión

- Personas portadoras de patología oncológica en tratamiento.
- Personas fumadoras.
- Pacientes con afecciones: Pulmonares y Renales.
- Tumores localizados en el canal anal.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 16 meses desde el 1 de Enero del 2005 al 30 de Abril del 2006, de todos los pacientes hombres y mujeres de cualquier edad que asistieron al departamento de Gastroenterología del hospital de “SOLCA” Guayaquil por presentar sintomatología digestiva a realizarse videocolonoscopia más estudio histopatológico, con la finalidad de detectar todos los casos con neoplasias colorrectales o que presenten condiciones premalignas o precursoras de cáncer. A los mismos que se les realizó cuantificación de marcadores tumorales séricos (CEA, CA 19-9 y CA 72-4) para luego correlacionar con los resultados de histopatología y demostrar así, si existe sensibilidad en etapas iniciales y especificidad de los marcadores tumorales.

**Se utilizó 2 grupos:** El grupo uno; fueron aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal por histopatología y el grupo dos; fueron aquellos pacientes que acudieron al departamento de gastroenterología por presentar sintomatología digestiva y fue necesario la realización de un estudio videocolonoscópico para precisar un diagnóstico de su dolencia.

## Resultados

En el estudio se analizaron 2 grupos: En el grupo 1 (G.1) de un total de 101 pacientes, se excluyeron 19, los mismos que presentaron resultados falsos negativos al haberles realizado la determinación de los marcadores tumorales séricos posterior a intervención quirúrgica.

De los 82 pacientes, 40 fueron varones y mujeres 42. (Gfco. # 1)



Gráfico # 1.- Incidencia del (CCR) por sexos

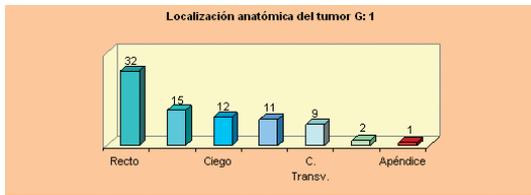
La edad de mayor incidencia de presentación fue la comprendida a partir de los 50 años con el 70% de los casos. (Gfco. # 12)



Gráfico # 2.- La edad de mayor presentación fue a partir de los 50 años (70%)

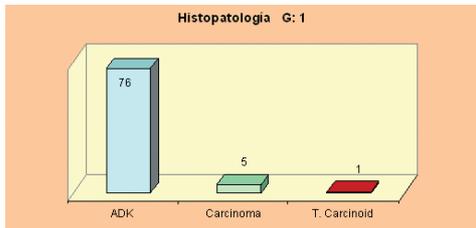


La localización anatómica tumoral fue: Recto: 32 pacientes, Sigmoides: 15 pacientes, comprendiendo el 68% de los casos. (Gfco. # 3)



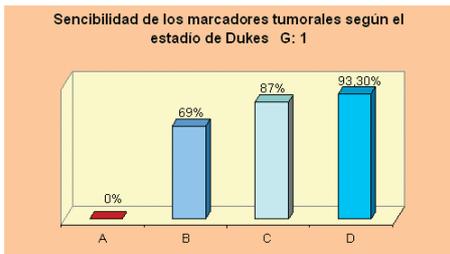
**Gráfico # 3.-** Recto y el Sigmoides; mayor incidencia de cáncer 47 casos. (57,3%)

Histológicamente el Adenocarcinoma fue el de mayor incidencia con 76 pacientes, los Carcinomas se reportaron en 5 casos y el tumor Carcinoide en 1 solo paciente, el mismo que se localizó en el apéndice cecal. (Gfco. # 4)



**Gráfico # 4.-** Adenocarcinoma, histopatología más frecuente: 76 casos. (92,6%)

Al relacionar los niveles de CEA, CA 19-9, CA 72-4 y el estadiaje, se observó que el porcentaje de pacientes que presentaron marcadores tumorales altos fue: B: 69%, C: 87%, D: 93,3%. (Gfco. # 5)



**Gráfico # 5.-** En el estadio Dukes D fue donde mayor porcentaje de pacientes presentaron niveles séricos de CEA, CA 19.9 y CA 72-4 altos.

De estos tres marcadores tumorales el CEA se elevó en 60 pacientes (89,5%) de 67; (25 casos elevados al doble de su valor referencial en carcinomas colorrectales sin metástasis; 15 casos elevados al doble en carcinomas con metástasis; 6 casos elevados al triple o más en carcinomas sin metástasis, y 14 casos elevados al triple o más en pacientes con metástasis). (Cuadro. # 1)

CEA positivo: 60 pacientes (89,5%)	Total de pacientes: 67
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	25 casos elevados 1 a 2 veces 6 casos elevados 3 o más veces
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	15 casos elevados 1 a 2 veces 14 casos elevados 3 o más veces

**Cuadro # 1.-** El CEA sérico presentó valores positivos leves y altos en el 89,5% de los pacientes a quienes se les solicitó.

El CA 19-9. Se elevó en 30 pacientes, presentó valores elevados al doble en 13 casos de carcinomas sin metástasis, elevado al triple o más en 1 caso de carcinoma colorrectal sin metástasis; elevado al doble de su valor en 5 casos de carcinomas colorrectales más metástasis; elevado al triple de su valor o más en 11 casos con metástasis. (Cuadro. # 2)

CA 19-9 positivo: 30 pacientes (44,7%)	Total de pacientes: 67
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	13 casos positivos 1 a 2 veces 1 caso, elevado 3 o más veces
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	5 casos elevados 1 a 2 veces 11 casos elevados 3 o más veces

**Cuadro # 2.-** El CA 19-9 fue positivo en el 44,7% de los pacientes investigados

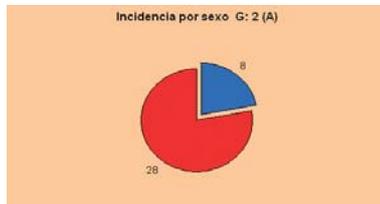
El CA 72-4. Se elevó en 27 casos, fue elevado al doble de su valor en 9 pacientes sin metástasis; elevado al triple o más en 2 pacientes de carcinomas sin metástasis; elevado al doble de su valor en 6 pacientes de carcinomas con metástasis y elevado al triple o más en 10 casos de carcinomas con metástasis. (Cuadro. # 3)

CA 72-4 positivo: 27 pacientes (40,2%)	Total de pacientes: 67
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	9 casos elevado 1 vez 2 casos elevado 3 o más veces
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	6 casos elevados 1 vez 10 casos elevados 3 o más veces

**Cuadro # 3.-** El CA 72-4 fue positivo en el 40,2% de los pacientes investigados.

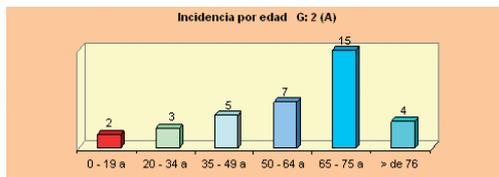
El grupo G: 2, lo conformaron aquellos pacientes que acudieron al Departamento de Gastroenterología presentando molestias intestinales para realizarse estudio endoscópico bajo. Comprendió un total de 90 pacientes, clasificados como G 2 (A); son los pacientes que durante la colonoscopia se descubrió la existencia de carcinoma colorrectal y fueron 36 pacientes. El grupo G 2 (B): 42 pacientes en quienes la colonoscopia reportó patologías no malignas. Se excluyeron 12 pacientes: 6 no se realizaron determinación sérica de

marcadores tumorales y los otros 6 pacientes presentaron: colonoscopia normal (2 pacientes) y presencia de carcinomas en otro sitio: (Pulmón, Hígado, Próstata, Estómago). De los 36 pacientes que conformaron el grupo G 2 (A), 8 fueron varones y 28 mujeres. (Gfco. # 6)



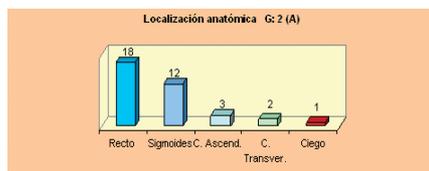
**Gráfico # 6.-** En el grupo G 2 (A), el sexo femenino presentó gran incidencia de neoplasias colorrectales. (77,7%)

La edad de mayor incidencia de presentación correspondió a partir de los 50 años de edad con el 70% de los casos. (Gfco. # 7)



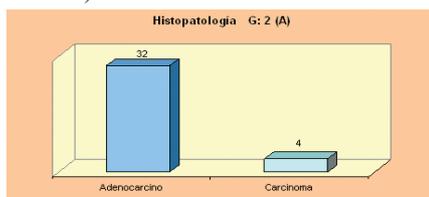
**Gráfico # 7.-** la mayor incidencia de presentación en el grupo G 2 (A) fue a partir de los 50 años con el 69 % de los casos.

La localización anatómica de los tumores fue: Recto y Sigmoides (83%). (Gfco. # 8)



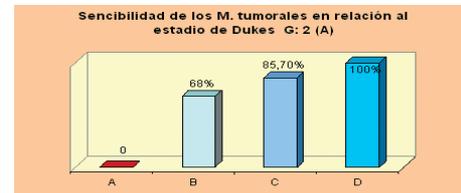
**Gráfico # 8.-** El Recto y el Sigmoides son los sitios anatómicos de mayor localización del cáncer colorrectal. (83%).

Desde el punto de vista histopatológico, el Adenocarcinomas de colon o recto fue el más frecuente con el (88,8%) de los casos. (Gfco. # 9)



**Gráfico # 9.-** El Adenocarcinoma de colon o recto es la histopatología más frecuente (88,8% casos).

En el estadio Dukes A: 1 paciente, los marcadores tumorales fueron negativos, B: 11 pacientes de 16 presentaron valores altos (68%); Dukes C: 6 de 7 pacientes tuvieron resultados positivos (85,7%), y el estadio Dukes D: los 12 pacientes tuvieron resultados positivos (100%). (Gfco. # 10).



**Gráfico # 10.-** los marcadores tumorales demostraron (0 %) de sensibilidad en el estadio A; 68 % en el estadio B; 85% en el estadio C; y del 100% en el estadio D.

El CEA fue el marcador sérico que más veces se encontró elevado: 24 de 29 pacientes (82,7%): en 10 casos sin metástasis se encontró elevado al doble de su valor; en 2 casos de 17 pacientes con CA colorrectal localmente avanzado (70,5%) se encontró elevado tres veces o más de su valor; en 1 paciente con CA colorrectal más metástasis se encontró elevado al doble de su valor y en 11 pacientes con CA colorrectal más metástasis se encontró elevado al triple, correspondiendo al 100% de los pacientes en estadio Dukes D. (Cuadro. # 4).

CEA positivo: 24 pacientes (82,7%)	Total de pacientes: 29
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	10 casos positivo 1 vez 2 casos, positivo 2 o 3 veces
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	1 caso, positivo. 1 vez 11 casos elevados 3 veces o más

**Cuadro. # 4.-** Sensibilidad del marcador tumoral CEA. G: 2 A.

El 72-4 estuvo positivo en 12 pacientes de 29 (41,3%). Se elevó al doble de su valor en 6 pacientes con Cáncer colorrectal sin metástasis. Elevado tres veces su valor se encontró en 2 pacientes con CA colorrectal más metástasis y en 4 pacientes con cáncer colorrectal más metástasis se elevó a tres veces su valor. (Cuadro. # 5)

CA 72-4 positivo: 12 pacientes (41,3%)	Total de pacientes: 29
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	6 casos, positivo 1 vez
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	4 casos, positivos 1 vez 2 casos, positivo 3 veces.

**Cuadro. # 5.-** Sensibilidad del marcador tumoral CA 72-4. G: 2 A.



El 19-9 se evidenció positivo en 15 de 29 pacientes (51,7). Se elevó a menos del doble en 7 pacientes que no presentaron metástasis, 2 pacientes que presentaron metástasis el marcador sérico se elevó dos veces su valor, y en 6 pacientes se presentaron valores tres veces o más su valor referencial, los mismos que tenían metástasis. (Cuadro. # 6).

CA 19-9 positivo: 15 pacientes (51,7%)	Total de pacientes: 29
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado sin metástasis	7 casos, positivo 1 a 2 veces
CANCER COLORRECTAL Localmente avanzado con metástasis	2 casos, positivo 1 a 2 veces 6 casos, positivos 3 veces o más

**Cuadro. # 6.-** Sensibilidad del marcador tumoral CA 19-9. G: 2 A.

El grupo G 2 (B): 42 pacientes; 21 fueron varones y 21 fueron mujeres. (Gfco. # 11)



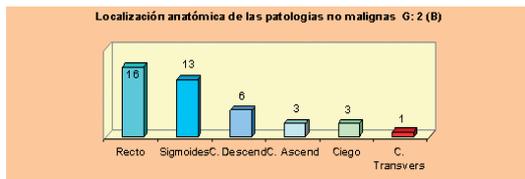
**Gráfico # 11.-** En el grupo G 2 (B) la incidencia de patologías no malignas fue igual en los dos sexos.

La edad de mayor incidencia fue a partir de los 50 años, con 70% de los casos. (Gfco. # 12).



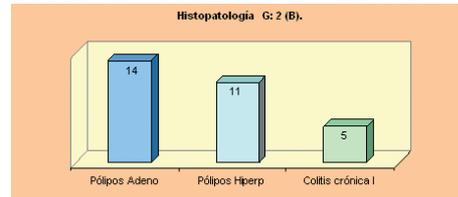
**Gráfico # 12.-** La edad de presentación de patologías no malignas del colon y recto fue a partir de los 50 años.

La localización anatómica de las patologías no malignas fue; Recto y Sigmoides: 69% de los casos. (Gfco. # 13).



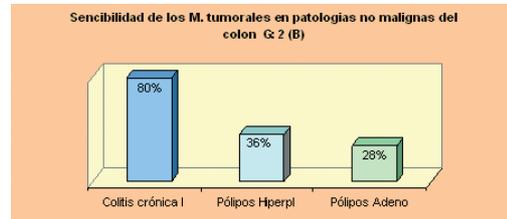
**Gráfico # 13.-** La localización anatómica de patologías no malignas, comprendió; Recto y Sigmoides: (69%) de los casos.

Histológicamente se encontró que, los pólipos Adenomatosos fue la patología no maligna más frecuente con 14 pacientes; los pólipos hiperplásicos se reportaron en 11 pacientes, tumores sincrónicos: 6 pacientes, colonoscopia normal con marcadores tumorales positivos y Cáncer en otros sitios: 6 pacientes, Colitis crónica inespecífica: 5 pacientes. (Gfco. # 14)



**Gráfico # 14.-** Los Pólipos Adenomatosos fue el hallazgo histopatológico más frecuente (46,6%).

Se evidenció que los pacientes con Pólipos Adenomatosos: 4 de 14 (28%) presentaron marcadores tumorales elevados al doble o menos. En los pacientes con Pólipos Hiperplásicos: 4 de 11 (36%) presentaron valores de los marcadores tumorales elevados una vez; En los 6 pacientes con tumores sincrónicos, todos (100%) presentaron marcadores tumorales elevados dos, tres veces o más su valor referencial. En 5 pacientes con colitis crónica inespecífica e hiperplasia linfóide, 4 presentaron marcadores tumorales elevados una vez. (Gfco. # 15).



**Gráfico # 15.-** La colitis crónica inespecífica con hiperplasia linfóide fue la que más presentó marcadores tumorales séricos levemente elevados.

De un total de 42 pacientes del grupo G 2 (B), el CEA se elevó una a dos veces su valor referencial en 7 pacientes; el CA 72-4 se elevó en 5 pacientes y el CA 19-9 en 3 pacientes una vez su valor referencial.

De los 82 pacientes en el grupo G 1, se excluyeron 15 por que no se les determinó marcadores tumorales. A 67 se les realizó la determinación del CEA, 19-9, 72-4. de los cuales 60 casos (89,5%) fueron CEA positivos; El CA 19-9 se investigó a 67 pacientes, de los cuales 30 (44,7%) fueron positivos. El CA 72-4 se investigó a 67 pacientes, obteniendo 27 casos (40,2%) positivos.

## Conclusiones

El tipo histológico más frecuente en nuestro medio fue el Adenocarcinoma. La edad de presentación del CA colorrectal es más frecuente a partir de los 50 años.

Se presenta por igual en el sexo femenino y en el sexo masculino. El MT que demostró mayor sensibilidad al ser este el que más frecuentemente se elevó tanto en el Cáncer de colon como de recto y en cualquiera de los estadios, fue el CEA. Así mismo el CEA se elevó con mayor frecuencia en las condiciones precancerosas y precursoras de CA de colon y recto.

El Recto y el Sigmoides son los sitios anatómicos donde más frecuentemente asienta el cáncer colorrectal (57,3%).

De los resultados obtenidos podemos concluir que la Sensibilidad de los Marcadores Tumorales (CEA, CA 19-9, CA 72-4) fue relativa, debido a que estuvo sometida a variaciones en relación al estadio tumoral. Fue negativa o muy baja en las condiciones precancerosas o no malignas y en los estadios iniciales (A – B) del cáncer colorrectal, y fue

alta en los estadios avanzados o con metástasis (C – D), así como hubo 15 casos con marcadores tumorales negativos (Dukes; B: 11 casos, C: 2 casos y D: 2 casos).

Por lo tanto creemos que no son útiles para el diagnóstico del CA colorrectal. La especificidad de los marcadores tumorales (CEA, CA 19-9 y CA 72-4) en el CA Colorrectal no fue evidente, ya que se encontraron títulos altos de estos 3 marcadores séricos en pacientes con pólipos (Adenomatosos o hiperplásicos), colitis crónica con hiperplasia linfoide, pacientes con primario distinto al CA de colon.

## Recomendaciones

El diagnóstico del cáncer debe hacerse solamente mediante una biopsia. Los Marcadores Tumorales no deben ser usados para diagnosticar el cáncer, debido a que en su gran mayoría no tienen especificidad y por tener baja sensibilidad en los estadios iniciales.

Son importantes y tienen mucha utilidad en el diagnóstico precoz de las recidivas, control evolutivo del tumor y determinar la eficacia del tratamiento.

## Bibliografía

- 1.- Gibbs P, McLaughlin S, Skinner I, Jones I, Chapman M. Revista de la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society). Abril del 2002; pág. 209-220.
- 2.- Figueroa Casas P.R., Delgado Plasencia L, M. Bixquert Jiménez. Revista de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2005; 97: pág. 328-341.
- 3.- Gavindorajan A, Cabum N.G., Kiss A, Robeneck L, Smith A.J, Law Ch, Revista Médica.- Mundo Saludable; abril 2006; vol: 132; pág. 539-547.
- 4.- José Antonio Campoy, Antonio Moro, A. Franco, A.K. Sikalidis, Revista Médica.- Discovery DSalud; abril 2006; vol: 20; pág. 276-279.
- 5.- Gil-Bazo I, Paroma J A; Garcia- Fancillas J. New prognostic and predictive factors in advanced colorrectal cáncer. Med Clin (Barc) 2006 Apr 15; 126 (14); 541-8
- 6.- Alonso A. Moreno S. Valiente A. Artigas M. Perez-Juana A Ramos Arroyo MA. Genetic mechanisms in the hereditary predisposition to colorrectal cancer. An Sist Sanit Navar. 2006 Jan-Apr; 29 (1): 59-76
- 7.- Ruiz- Torrejón A. Ramos-Monserrat M. LLobera-Canaves J. Family practice and diagnosis of cancer. Aten Primaria. 2006 Jan; 37 (1): 16-21.
- 8.- Gualdrin: UA, Sambuelli A, Barugel M, Gutierrez A, Avila KC. Prevention of colorrectal cáncer. Acta Gastroenterol Latinoam. 2005; 35 (2): 104-40.
- 9.- Moadyyedi P. Achkar E. Does Fecal occult Blood Testing really reduce mortality ? A reanalysis of systematic review data. Am J Gastroenterol, 2006 Feb: 101 (2): 380-4;
- 10.-A. Sanchez-Pernaute. E Pérez-Aguirre, F.J. Cerdón, P. Iniesta, Diaz Valladares. Sobreexpresión de c.myc y pérdida de heterocigocidad en 2 p, 3p, 5q, 17p, 18q, en carcinoma colorrectal esporádico. Revista Española de Enfermedades Digestivas vol 97: N°. 3 Madrid Mar: 2005; pág: 214-220.
- 11.-Lobato L, Pérez lora J, Moreno F.J, Revista Española de



- ENFERMEDADES DIGESTIVAS: Mayo 2006. vol.98 Nº 5. pág. 315-321; 322-329.
- 12.-López Tomasetti, Fernández E.M, Martín Malagón A, Revista Española de ENFERMEDADES DIGESTIVAS: Junio 2005. vol. 97. Nº 6. pág. 432-448
- 13.-González Sancho J.M, Larriba M.J, Ordoñez Morán P, Revista Española de ENFERMEDADES DIGESTIVAS: Abril 2004. vol. 96. Nº 4. pág. 246-254.
- 14.-Mendoza Sánchez A, Sebarino Cassio S, Hernández Guerrero A, J.A. Ramírez Armengol. Revista Española de ENFERMEDADES DIGESTIVAS: Mayo 1999. vol. 91. Nº 5. pág. 325-330; 331-334.
- 15.-Dr. Tanca Camposano J., Dr. Arreaga Salazar C., Dr. Meter Grijalva G. Registro de Tumores. Cáncer en Guayaquil. 2001 – 2002. Febrero 2005, Guayaquil – Ecuador.
- 16.-Dr. Jaime Sánchez Sabando, Dr. Juan Tanca Camposano, Dr. René Cárdenas Valdés, Dr. Juan Pérez Merizalde. Oncología. Órgano Oficial de Comunicación del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (ION SOLCA) Guayaquil, Sede Nacional. Vol: 14. Nº 1 – 2, Enero – Junio, 2004. pág. 13 – 16, 23 – 25, 53 – 55, 56 – 63.
- 17.-Gerald P. Murphy, MD. Walter Lawrence, Jr. MD. Raymond E. Lenhard, Jr. MD. Oncología Clínica. Publicación Científica Nº. 559. Manual de la American Cancer Society. 2 edición 1996. pág. 267 – 82.
- 18.-Philip Rubin; MD. Oncología Clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes. 8 edición. 2003. pág. 721 – 47.
- 19.-F. López Ríos. Enfermedades Ano Rectales. Diagnóstico y Tratamiento. 1999, pág. 277 – 96.