

ARTICOLE ORIGINALE

# MOMENTUL RECIDIVEI DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ADENOCARCINOMULUI COLO-RECTAL. FACTORI DE RISC

## TIME TO RECURRENCE AFTER SURGERY FOR COLORECTAL ADENOCARCINOMA. RISK FACTORS

### Rezumat

Cancerul colorectal este cauza principală a decesului în lume dintre decesele legate de cancer.

**Scopul** studiului dat a fost analiza retrospectivă a rezultatelor tratamentului a 142 pacienți cu adenocarcinom de stadiu I-II(TNM AJCC/UICC 2003), care au fost operați în Clinica Chirurgie 1, Iași, România în perioada anilor 2004-2005. Perioada medie de

supravegere a fost 23,26±9,78 luni (de la 3 la 42 luni). Fiecare pacient a fost supravegheat pentru recidiva (locoregionară și/sau metastaze la distanță). **Material și metode.** Au fost studiați 85 bărbați(59,9%) și 57 femei (40,1%) cu vârsta medie 63,38±11,84 ani (variind de la 28 la 88 ani). Procedeele chirurgicale folosite au fost următoarele: hemicolectomie dreaptă (n=54, 30%), rezecție colon transvers (n=2, 1,4%), hemicolectomie stângă (n=19, 13,4%), colectomie segmentară cu anastomoză (n=11, 7,7%) și amputație de rect (n=33, 23,2%). Postoperator majoritatea pacienților au primit remedii chimioterapeutice: 5-fluoruracil și acid folinic. A fost calculată perioada de recidivă – supravețuire (luni) ce a prezentat o rată de 42 luni. Supravețuirea s-a calculat ( metoda Kaplan-Meier) și Cox regresie în cazurile când nu s-a depistat recidiva până la sfârșitul termenului de supraveghere sau deces(p<0,05).

**Rezultatele.** Factorii importanți, care au influențat nivelul supravețuirii fără recidivă și nivelul de 42 ani cu lipsă de recidivă: act chirurgical radical, stadiul avansat AJCC/UICC, invazia vasculară, invazia perineală, gradul tumorii, metastaze în nodulii limfatici și numărul de noduli limfatici afectați. **Concluzii.** Recidivele după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal nemetastatic depind de stadiul neoplaziei, fiind cu atât mai afectate cu cât acesta este mai avansat. Radicalitatea intervenției chirurgicale; gradul invaziei parietale (categoria T), prezența invaziei ganglionare (categoria N), numărul de ganglioni limfatici metastazați, gradul de diferențiere și prezența invaziei în vase și/ sau perinervoase, constituie factori suplimentari de prognostic ai recurenței cancerului

Ștefan Octavian GEORGESCU, Cornel Nicu NEACȘU, Dan VINTILĂ, Paula POPA\*, Dan FERARIU\*\*, Adrian NISTOR\*, Liliana FORȚU\*

Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași  
Clinica I Chirurgie  
Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași

\*Clinica I Chirurgie

\*\*Laboratorul de Anatomie Patologică

### Abstract

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related death worldwide. **STUDY DESIGN.** We reviewed retrospectively the medical records of 142 consecutively patients with stage I-III colorectal adenocarcinomas (TNM AJCC/UICC 2003) in which patients underwent potentially curative surgery in one single public health service (1<sup>st</sup> Surgical

Clinic Iasi, Romania) in the year 2004 - 2005. The mean follow-up was 23.26±9.78 months (range 3 to 42 months). For each patient the endpoint was the evidence of recurrence (loco-regional and/or distant metastasis). **MATERIAL AND METHOD.** There were 85 men (59.9%) and 57 women (40.1%) with mean age 63.38±11.84 years (range 28 to 88 years). The surgical procedures performed were the following: right colectomy (n=54; 30%); transverse colectomy (n=2; 1.4%); left colectomy (n=19; 13.4%); segmental colon resection with anastomosis (n=5; 3.5%); Hartmann procedure (n=18; 12.7%); anterior rectal resection (n=11; 7.7%) and abdominoperineal resection (n=33; 23.2%). With regard to postoperative adjuvant therapy most patients were given chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil and folinic acid. The mean recurrence-free survival (months) and 42-months recurrence rates were calculated. The patients were censored in the survival calculation (Kaplan-Meier method) and Cox regression if they were recurrence-free at the endpoint of the follow-up. Some patients were censored because they were “lost to follow-up” or dead. Statistical significance is p<0.05. **RESULTS.** The factors with a significant influence in recurrence-free survival and 42-months recurrence-free survival rates were: radical surgery, the advanced AJCC/UICC stage, vascular invasion, perineural invasion, the tumor grading, lymph nodes metastasis and the number of lymph nodes involved. **CONCLUSIONS.** The advanced stage of colorectal adenocarcinoma has a low prognostic, but some other factors have also a high significance in postoperative outcome. Related to other prognostic factors we performed a review of literature.

**Keywords:** COLORECTAL ADENOCARCINOMA, PROGNOSTIC

### Introducere

Progresele realizate în domeniul metodelor de diagnostic, preocupările pentru depistarea precoce, îmbunătățirea tehnicii chirurgicale și noile protocoale de terapie adjuvantă, au îmbunătățit considerabil prognosticul neoplasmului colo-rectal, dar acesta continuă să reprezinte a treia cauză de deces

prin cancer la nivel global, pe primul loc fiind localizarea pulmonară, urmată de cea gastrică<sup>1</sup>. Deși clasificarea TNM<sup>2</sup> oferă un reper incontestabil în privința terapiei adjuvante și a rezultatelor tardive, circa 20% din pacienții încadrați în stadiile I-II decedează din cauza cancerului colo-rectal<sup>3</sup>. Prin acest studiu ne-am propus să evaluăm factorii asociați

recidivelor după tratamentul complex al adenocarcinomului colo-rectal.

### Material și metodă

Studiul prospectiv efectuat în Clinica I Chirurgie Iași a început la 01.01.2004 și s-a finalizat în 31.07.2007 (43 de luni), timp în care au fost observați 142 pacienți consecutivi cu adenocarcinoame colo-rectale ce au beneficiat de operații radicale sau potențial radicale. Pentru fiecare pacient, momentul recrutării a fost reprezentat de data externării după intervenția chirurgicală. Criteriile de excludere au fost: prezența metastazelor la distanță documentată pre- sau intraoperator, decesul cauzat de complicațiile intervenției chirurgicale, alte tipuri histologice de neoplazii (ex. limfoame), localizări secundare colo-rectale ale unor adenocarcinoame cu alt punct de plecare, apariția în cursul observării a unui al doilea cancer primar, clasificarea patologică incompletă a tumorii (T) și diseminării ganglionare (N), țesut tumoral restant macroscopic (R2) și evidențierea microscopică a marginilor de rezecție pozitive (R1). Seria include 85 bărbați (59.9%) și 57 femei (40.1%), diferență semnificativă statistic ( $p=0.019$ ). Vârsta medie este  $63.38 \pm 11.84$  ani (extreme = 28-88 ani). Tumorile au fost localizate pe: cec ( $n=13$ ; 9.2%), colon ascendent ( $n=32$ ; 22.5%), colon transvers ( $n=12$ ; 8.5%), colon descendent ( $n=7$ ; 4.9%), sigmoid ( $n=29$ ; 20.4%), joncțiune rectosigmoidiană ( $n=14$ ; 9.9%) și rect ( $n=35$ ; 24.6%). S-au practicat următoarele intervenții chirurgicale: hemicolectomie dreaptă ( $n=54$ ; 38%), rezecție colon transvers ( $n=2$ ; 1.4%), hemicolectomie stângă ( $n=19$ ; 13.4%), colectomie segmentară cu anastomoză ( $n=5$ ; 3.5%), operația Hartmann ( $n=18$ ; 12.7%), operația Dixon ( $n=11$ ; 7.7%) și amputație de rect ( $n=33$ ; 23.2%). Au fost operați în urgență 48 pacienți (33.8%), restul beneficiind de chirurgie electivă ( $n=94$ ; 66.2%). Pentru evaluarea riscului anestezico-chirurgical s-a folosit scala *American Society of Anesthesiologist (ASA)*. Toate operațiile s-au efectuat clasic, după aceleași tehnici și principii de ablație. Piesele de exereză au fost examinate la același laborator de anatomie patologică. Pe fiecare specimen au fost examinați în medie 15 ganglioni

limfatici (extreme 8-52). Pentru încadrare, s-a folosit clasificarea *TNM AJCC/UICC 2003 versiunea 6* cu subdivizarea pe stadiile respective. Au mai fost urmărite (tabel I): invazia vasculară (VAS), perinervoasă (NV) și gradul de diferențiere al tumorii (G). Postoperator, majoritatea bolnavilor au beneficiat de chimioterapie cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folinic (Leucovorin) timp de șase luni. Astfel, tratamentul adjuvant s-a efectuat la 100 pacienți (70.4%), restul de 42 de subiecți (29.6%) nebeneficiind de acesta din diverse motive (vârsta, intoleranța la administrarea substanțelor, stadiul I etc.). Nici un pacient cu adenocarcinom rectal nu a beneficiat de radioterapie preoperatorie din cauza contraindicațiilor sau a dificultăților tehnice existente în acea perioadă.

Bolnavii au fost controlați la fiecare trei luni în primii doi ani, apoi la un interval de șase luni. Durata medie a urmăririi postoperatorii a fost de  $23.26 \pm 9.78$  luni (extreme 3-42 luni). Datele au fost înregistrate într-o bază de date SPSS versiunea 9.

Prin metoda Kaplan-Meier (log-rank test) a fost analizată perioada de supraviețuire fără recidivă (eveniment=apariția recidivei). Au fost cenzurați din analiză 23 pacienți (16.2%) care au decedat sau au fost pierduți din evidență din alte cauze. Cu variabilele disponibile s-a urmărit realizarea unui model regresional Cox. Pentru unele comparații s-a folosit testul  $\chi^2$ . Pragul de semnificație statistică este  $p < 0.05$ .

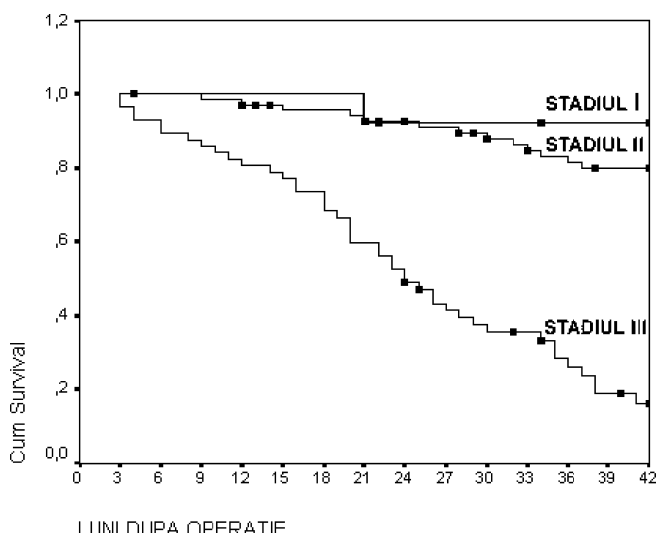
### Rezultate

În perioada de 42 de luni recidivele au fost documentate la 58 pacienți (40.8%) localizarea acestora fiind: loco-regională ( $n=10$ ; 7%), la distanță ( $n=32$ ; 22.5%) și asocierea loco-regională cu metastaze la distanță ( $n=16$ ; 11.3%). Perioada medie în care s-a înregistrat recurența neoplaziei a fost de  $21.39 \pm 10.15$  luni (extreme 3-42 luni). În funcție de stadiu, perioada de supraviețuire fără recidivă și ratele recidivelor la 42 de luni au fost: stadiul I – 40.38 luni; 7.69%; stadiul II – 38.78 luni; 18,06% și stadiul III – 25.15 luni; 77.19%. Subliniem două aspecte: rata foarte mare de recidive pentru stadiul III comparativ cu stadiile I și II (Fig. 1), dar și faptul că acestea au

**Tabel 1.**

**Scorul ASA, clasificarea patologică și alte aspecte histologice în 142 cazuri de adenocarcinoame colo-rectale operate în Clinica I Chirurgie Iași (2004-2005)**

		n	%
Scor ASA	1	8	5.6
	2	24	16.9
	3	54	38
	4	8	5.6
	E (emergency)	48	33.8
Clasificare tumoră (T)- AJCC/UICC 2003	T1	2	1.4
	T2	11	7.7
	T3	100	70.4
	T4	29	20.4
Clasificare diseminare ganglionară (N) AJCC/UICC 2003	N0	85	59.9
	N1	35	24.6
	N2	22	15.5
Stadializare TNM (AJCC/UICC 2003)	Stadiul I	13	19.2
	Stadiul II	72	50.7
	Stadiul III	57	40.1
Invazie vasculară	Da (VAS)	32	22.5
	Nu (non-VAS)	110	77.5
Invazie perinervoasă	Da (NV)	25	17.6
	Nu (non-NV)	117	82.4
Grad de diferențiere (G)	Bine diferențiat (G1)	19	13.4
	Moderat diferențiat (G2)	74	52.1
	Slab diferențiat (G3)	49	34.5



**Fig. 1** Curbele de supraviețuire fără recidivă la 42 de luni în funcție de stadiul UICC/AJCC al adenocarcinoamelor colo-rectale n=142; Clinica I Chirurgie Iași; 2004-2005; n cazuri cenzurate (n=23)

apărut la 25.75% din pacienții clasificați fără invazie ganglionară.

Factorii studiați de noi și descoperiți ca având influență semnificativă asupra perioadei medii de supraviețuire fără recidivă și ratei acesteia la 42 de luni sunt: caracterul de

radicalitate a intervenției chirurgicale; gradul invaziei parietale (categoria T), prezența invaziei ganglionare (categoria N), numărul de ganglioni limfatici metastazați, gradul de diferențiere și prezența invaziei în vase și/sau perinervoase (tabel 2). Selectând aceste variabile pas cu pas (*stepwise forward*) s-a ajustat un model regresional Cox (tabel III) care se interpretează astfel: (1) pacienții clasificați fără invazie ganglionară au un risc de recidivă în primele 42 de luni cu 78% mai mic decât cei cu ganglioni pozitivi; (2) cu fiecare ganglion pozitiv, riscul de recidivă la 42 de luni crește cu 8%; (3) absența penetrării în vase scade riscul de recidivă la 42 de luni cu 53%.

**Discuții**

Rata supraviețuirii fără recidivă la 42 de luni a fost în studiu nostru de 43%, în unele studii fiind menționate rate cuprinse între 73%<sup>1,4,5</sup> și 43.5%<sup>6</sup> la cinci ani, pentru stadiile I-III.

Subscriem la definițiile clasice privind intervențiile radicale pentru cancerul colo-rectal, dar atitudinea actuală este mai nuanțată. Yada et al. (1997)<sup>7</sup> emit următoarele concluzii în urma unui studiu amplu: (1) Deoarece artera ileo-biceco-apendiculo-colică ia naștere constant din artera mezenterică superioară, iar metastazele ganglionare ale neoplasmului cecal sunt limitate de-a lungul acestui trunchi, cancerul de cec poate fi tratat prin rezecție ileo-cecală; (2) Deoarece artera colică dreaptă are origine variabilă iar metastazele ganglionare în cancerul de colon ascendent sunt distribuite variat, se impune efectuarea

**Tabel 2.**

**Influența unor factori asupra supraviețuirii fără recidivă la 42 de luni după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal stadiul I-III (n=142; Clinica I Chirurgie Iași; 2004-2005; metoda Kaplan-Meier)**

Variabila	Definiție	Supraviețuirea medie fără recidivă (luni)	SE**	95% CI***	Log rank	p	Rata supraviețuirii fără recidivă la 42 de luni (%)			
Vârsta	70 ani	34.41	1.11	(32.23;36.59)	1.29	0.2568	59.18			
	>70 ani	30.98	2.11	(26.85;35.11)			59.09			
Sex	Bărbați	33.93	1.27	(31.44;36.43)	0.16	0.6908	60.00			
	Femei	32.59	1.65	(29.35;35.82)			57.89			
Localizare	Colon	33.48	1.19	(31.15;35.81)	0.05	0.8197	59.81			
	Rect	33.13	1.91	(29.39;36.88)			57.14			
Operație în urgență	Da	31.34	1.98	(27.46;35.21)	1.5	0.2209	60.64			
	Nu	34.41	1.13	(32.19;36.63)			56.25			
ASA	Scor 1-2	33.87	2.06	(29.82;37.91)	0.05	0.8157	62.50			
	Scor 3-4	34.68	1.34	(32.05;37.31)			59.68			
Intervenție radicală	Da	34.13	1.08	(32.01;36.26)	3.97	0.0464	44.00			
	Nu	29.83	2.58	(24.77;34.89)			62.39			
Invazia parietală (T)*	T1-3	34.69	1.09	(32.56;36.82)	8.24	0.0041	64.60			
	T4	28.32	2.33	(23.76;32.88)			37.93			
Invazia ganglionară (N)*	N0 vs N1-2	N0	39.03	0.81	(37.44;40.63)	63.64	0	83.53		
		N1-2	25.15	1.65	(21.91;28.40)			22.81		
	N1 vs N2	N1	28.24	1.99	(24.34;32.13)			5.53	0.0187	28.57
		N2	19.94	2.48	(15.07;24.80)					13.64
Invazie vasculară	Da (VAS)	23.82	2.27	(19.38;28.26)	42.31	0	15.63			
	Nu (non-VAS)	36.26	0.97	(34.36;38.16)			71.82			
Invazie perinervoasă	Da (NV)	22.28	2.47	(17.44;27.13)	38.42	0	16.00			
	Nu (non-NV)	35.78	0.98	(33.87;37.70)			68.38			
Grad de diferențiere (G)	Bine diferențiat (G1)	36.02	1.01	(34.05;38.00)	6.91	0.0086	64.52			
	Moderat și slab diferențiat (G2-G3)	28.40	2.04	(24.41;32.40)			48.98			
Chimioterapie	Completă	34.19	1.10	(32.03;36.35)	1.09	0.2969	60.53			
	Incompletă/deloc	31.00	2.28	(26.54;35.46)			58.65			

\*TNM AJCC/UICC 2003 versiunea 6; \*\*Eroarea standard a mediei; \*\*\*Intervalul de confidență 95%

Tabel 3.

Analiza ratei riscului de recidivă în primele 42 de luni de la tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal stadiile I-III (n=142; Clinica I Chirurgie Iași; 2004-2005; model regresional Cox)

Variabila	Coeficient (B)	SE*	p	Rata de risc	95% CI**
Absența invaziei ganglionare	-1.5073	0.3670	0	0.2215	(0.1079;0.4548)
Numărul de ganglioni invadați	0.0825	0.0301	0.0061	1.0860	(1.0239;1.1519)
Absența invaziei vasculare	-0.7503	0.2874	0.0090	0.4722	(0.2688;0.8294)

\*Eroarea standard a coeficientului B; \*\*Intervalul de confidență 95% pentru rata de risc

hemicolectomiei drepte în cazurile cu această localizare; (3) Pentru cancerul de colon transvers există două posibilități: a) dacă sunt prezente adenopatii doar de-a lungul arterei colice medii și aceasta are originea independentă din artera mezenterică superioară, atunci se poate efectua transversectomie; b) dacă arterele colică dreaptă și colică medie nasc printr-un trunchi comun din artera mezenterică superioară, cancerul părții drepte a transversului, pot da metastaze ganglionare de-a lungul ambelor vase, motiv pentru care se impune hemicolectomia dreaptă; (4) Deoarece artera colică stângă și prima arteră sigmoidiană au un trunchi de origine comun, cancerul colonului descendent poate fi rezecat prin ligatura la origine a arterei colice stângi; (5) Cancerul de colon sigmoid dă metastaze de-a lungul arterei mezenterice inferioare în 3.1% din cazuri, iar de-a lungul arterei hemoroidale superioare în 6.3% din cazuri, deci rezecția segmentară sigmoidiană este suficientă pentru această localizare. Studiul nostru relevă că radicalitatea intervenției are o influență semnificativă asupra supraviețuirii fără recidive (tabel 2).

Seria prezentată nu reprezintă experiența unui singur chirurg, deși aceasta are o influență semnificativă<sup>8,9</sup> dar în serviciul nostru, standardul este reprezentat de izolarea primară lumenală și vasculară a tumorii (principiul „no touch”). Eventualele abateri de la aceste principii sunt posibile în cancerul complicat (ocluzie, hemoragie), iar în literatură se menționează că tratamentul chirurgical în urgență reprezintă un factor de prognostic negativ pentru cancerul colo-rectal<sup>10-12</sup>.

A fost demonstrată existența unor noduli neoplazici în mezocolon sau mezorect, ce sunt incluși în categoria N, deși nu prezintă aspecte histologice de ganglion limfatic<sup>13</sup>. Se pare că aceste metastaze extraganglionare sunt responsabile într-o măsură semnificativă de agravarea prognosticului, în plus acesta fiind influențat cu atât mai negativ, cu cât diametrul nodulilor este mai mare<sup>13,14</sup>. Pe de altă parte este incontestabilă importanța invaziei ganglionare asupra evoluției ulterioare tratamentului chirurgical. Este stabilit că pentru o stadializare corectă este necesară examinarea a minimum 12 ganglioni<sup>2</sup>. S-a recurs la diverse metode pentru identificarea cu acuratețe a ganglionilor invadați: clearance-ul grăsimii<sup>15,16</sup>, tripla secțiune a ganglionului

posibil invadat<sup>16,17</sup>, tehnici de imunohistochimie (anticitokeratina 20 și CC49)<sup>18</sup> sau genetice (reacția de polimerizare în lanț pentru identificarea revers-transcriptazei)<sup>19</sup>. Preocuparea pentru evidențierea cu acuratețe a metastazelor ganglionare aparține și chirurgilor: disecția ganglionară imunoghidată prin injectarea preoperatorie de anticorpi monoclonali anti-TAG-72 (o glicoproteină tumorală) marcați cu I25I<sup>20</sup> sau injectarea de albastru de metilen în artera hemoroidală superioară după extragerea piesei operatorii (în cancerul rectal)<sup>21</sup>. S-a încercat aplicarea conceptului de „ganglion santinelă” și în cancerul colo-rectal, dar rezultatele au dovedit că acesta nu poate înlocui limfadenectomia clasică<sup>22,23</sup>. Alți autori demonstrează că dimensiunea ganglionilor invadați influențează invers proporțional prognosticul<sup>24</sup>. Se pare că și creșterea densității capilarelor limfatice este un element de prognostic negativ<sup>25</sup>. Pentru detectarea micrometastazelor circulante, este încă valabilă dozarea preoperatorie a antigenului carcinoembrionar și urmărirea valorilor sale ulterioare<sup>26</sup>, dar identificarea revers-transcriptazei prin reacția de polimerizare în lanț este posibilă chiar dacă o singură celulă canceroasă se află în torentul sanguin<sup>27</sup>. Unii autori au mers chiar mai departe, demonstrând că tratamentul chirurgical efectuat într-o clinică privată se asociază cu un prognostic mai bun al cancerului colo-rectal, comparativ cu rezolvarea acestuia într-un serviciu chirurgical public<sup>9,28</sup>. Accesul la noile protocoale de terapie adjuvantă constituie de asemenea un factor de ameliorare evidentă a prognosticului.

### Concluzii

Recidivele după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal nemetastatic depind de stadiul neoplaziei, fiind cu atât mai afectate cu cât acesta este mai avansat. Radicalitatea intervenției chirurgicale; gradul invaziei parietale (categoria T), prezența invaziei ganglionare (categoria N), numărul de ganglioni limfatici metastazați, gradul de diferențiere și prezența invaziei în vase și/sau perinervoase, constituie factori suplimentari de prognostic ai recurenței cancerului.

### Bibliografie:

1. STAIB L, LINK KH, BLATZ A, BEGER HG. Surgery for colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002;26: 59-66
2. SOBIN LH, WITTEKIND C (International Union Against Cancer<sup>UICC</sup>) eds. *TNM Classification of Malignant Tumours* 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2002
3. NELSON H, PETRELLI N, CARLIN A, et al. Guidelines 2000 for colon and cancer surgery. National Cancer Institute Expert Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-588
4. MACDONALD JS. Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:202-204
5. JUNGINGER T, HOSSFELD DK, SAUER R, HERMANEK P. Adjuvant therapy in patients with colorectal cancer *Dt Aertztebl* 1999;96:A698
6. PLATELL CF. Review of survival curves for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47(12):2070-2075
7. YADA H, SAWAI K, TANIGUCHI H et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J Surg* 1997;21:109-115

8. **MCARDLE CS.** Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91(5):610-617
9. **RENZULLI P, LOWY A, MAIBACH R,** et al. The influence of the surgeon's and the hospital's caseload on survival and local recurrence after colorectal surgery. *Surgery* 2006;139(3):296-304
10. **PUNT CJA, BUYSE M, KÖHNE C-H,** et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(13):998-1003
11. **MCARDLE CS.** Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91(5):605-609
12. **RABENEK L, PASZAT LF, LI C.** Risk factors for obstruction, perforation or emergency admission at presentation in patients with colorectal cancer: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1098-1103
13. **UENO H, MOCHIZUCHI H, HASHIGUCHI Y,** et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. Medscape Surgery posted 03/06/2007 [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
14. **UENO H, PRICE AB, WILKINSON KH,** et al. A new prognostic staging system for rectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:832-839
15. **HERRERA L, VILLAREAL JR.** Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearance technique. *Dis Colon Rectum* 1992;35:783-788
16. **CIANCHI F, PALOMBA A, BODDI V,** et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26:384-389
17. **WILKINSON EJ, HAUSE L.** Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 1974;33:1269-1274
18. **GREESON JK, ISENHART CE, RISE R,** et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes B colorectal cancer using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994;73:563-569
19. **MORI M, MIMORI K, INOUE H,** et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995;55:3417-3420
20. **SCHNEEBAUM S, TROITSA A, HADDAD R,** et al. Immunoguided lymph node dissection in colorectal cancer: a new challenge?. *World J Surg* 2001;25:1495-1499
21. **MÄRKL B, KERWEL TG, WAGNER T, ANTHUBER M, ARNHOLDT HM.** Methylene blue injection into the rectal artery as a simple method to improve lymph node harvest in rectal cancer. *Mod Pathol* 2007;20(7):797-801
22. **MULSOW J, WINTER DC, O'KEANE JC,** et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:659-674
23. **BERTAGNOLLI M, MIEDEMA B, REDSTON M,** et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628
24. **DHAR DK, YOSHIMURA H, KINUKAWA N,** et al. Metastatic lymph node size and colorectal cancer prognosis. *J Am Coll Surg* 2005;200(1):20-28
25. **MATSUMOTO K, NAKAYAMA Y, INOUE Y,** et al. Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50(3):308-314
26. **THOMPSON J, ZIMMERMANN W, OSTHUS-BUGAT P,** et al. Long-range chromosomal mapping of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family cluster. *Genomics* 1992;12:171-177
27. **MOLNAR B, LADANYI A, TANKO L,** et al. Circulating tumor cell clusters in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:4080-4086
28. **MORRIS M, IACOPETTA B,** et al. Comparing survival outcomes for patients with colorectal cancer treated in public and private hospitals. *Med J Aust* 2007;186(6):296-300