

Evaluarea factorilor de prognostic în cancerul de colon

A. Olariu¹, A. Bartoș¹, D. Bartoș¹, C. Neciu¹, L. Mocan², F. Zaharie¹, R. Bodea¹, C. Iancu²

¹Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie, Cluj-Napoca, România

²UMF "Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, România

Rezumat

Introducere: Cancerul de colon reprezintă o problemă majoră de sănătate în întreaga lume. Prognosticul cazurilor nou diagnosticate se bazează mai ales pe stadiul tumoral stabilit cu ajutorul clasificării TNM a UICC/AJCC.

Obiective: Scopul acestui studiu retrospectiv a fost identificarea factorilor care, alături de sistemul TNM, indică prognosticul pe termen lung al pacienților cu cancer de colon.

Material și metodă: În studiu au fost incluși 225 de pacienți tratați în perioada 2003-2004 la Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca. Pentru a evita erorile sistematice de selecție au fost excluse din studiu toate cazurile diagnosticate anterior la care s-a intervenit pentru prezența metastazelor sau pentru recurență, precum și cazurile la care datele au lipsit în proporție de peste 20%. Impactul a opt variabile clinice și patologice asupra prognosticului pe termen lung a fost determinat utilizând regresia Cox.

Rezultate: Supraviețuirea generală la 5 ani a fost de 42%. La pacienții la care s-a realizat rezecția tumorii primare, supraviețuirea la 5 ani a fost de 50% (între 82% în stadiul I și 11% în prezența metastazelor la distanță). În 21% din cazuri intervenția a fost realizată în regim de urgență (pentru ocluzie sau perforație), acest lucru neinfluențând semnificativ prognosticul ($p=0.1$). Stadiul TNM ($HR=1.2-8.4$), gradul de diferențiere tumorală ($HR=2.1$) și prezența invaziei perineurale ($HR=1.8$) au fost factori de prognostic independenți în cohorta studiată. Invazia venoasă și statusul marginilor de rezecție au influențat

prognosticul în analiza univariată, dar nu au fost găsite semnificative în modelul multivariat. Numărul de ganglioni limfatici analizați ($p=0.7$) și localizarea tumorii ($p=0.3$) nu au influențat semnificativ prognosticul pacienților.

Concluzii: Aceste rezultate sugerează că prognosticul cazurilor nou diagnosticate cu cancer de colon este influențat de stadiul TNM, gradul de diferențiere tumorală și de prezența invaziei perineurale.

Cuvinte cheie: prognostic, cancer colon, stadializare TNM, supraviețuire la 5 ani

Abstract

Evaluation of prognostic factors for colon cancer

Introduction: Colon cancer represents a major health problem in the world. The outcome of newly diagnosed cases predominantly relies on stage as defined by the UICC-TNM and American Joint Committee on Cancer classifications.

Aims: The aim of this retrospective study was to identify the additional prognostic factors for patients with colon cancer. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed the incidence and significance of 8 clinical and pathological factors in 225 patients treated over a 2-year period in Surgery Clinic No.III, Cluj-Napoca. In order to avoid selection bias, all cases with a prior diagnostic of colon cancer and intervention for recurrence or metastasis, as well as cases lacking more than 20% of necessary data were excluded. The candidate variables were analyzed using the Cox Proportional Hazards Model in order to select those who influence the outcome.

Results: The overall 5-year survival rate was 42%. Patients treated with resection of the primary tumor had a survival

Correspondență: Dr. Adrian Bartoș
Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie
Cluj-Napoca, str. Croitorilor, nr. 19-21, 400162
E-mail: bartos.adi@gmail.com

rate of 50%, ranging from 82% in patients with stage I malignancy to 11% in the presence of metastatic disease. 21% of all patients underwent emergency operation for obstruction or perforation but this did not significantly influence survival ($p=0.1$). The TNM stage of the tumor ($HR=1.2-8.4$), grade of tumor differentiation ($HR=2.1$) and perineural invasion ($HR=1.8$) were independent negative prognostic factors. Venous invasion and status of resection margins were found to influence the outcome on univariate analysis, but were discarded when integrated in the multivariate model. The number of lymph nodes analyzed ($p=0.9$) and the tumor location ($p=0.3$) did not significantly affect the outcome of patients.

Conclusion: These results suggest that the prognosis of newly diagnosed cases of colon cancer is influenced by the TNM stage, the degree of tumor differentiation and the presence of perineural invasion.

Key words: prognosis, colon cancer, TNM staging, 5-year survival rate

Introducere

Cancerul de colon reprezintă o problemă majoră de sănătate în întreaga lume datorită incidenței crescute, costurilor ridicate legate de tratament și problemelor legate de reintegrarea pacienților în societate. În România cancerul de colon reprezintă a 8-a cauză de deces în populația generală (1); incidența cancerului de colon este în creștere în ultimele decenii (2).

Aprecierea prognosticului pacienților cu cancer colorectal se bazează pe stadializarea TNM susținută de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și Uniunea Internațională Contra Cancerului (UICC). Studiile efectuate indică acuratețea scăzută a prognosticului bazat exclusiv pe elementele clasificării TNM (3-6), deoarece supraviețuirea la distanță este influențată și de alte variabile clinice și morfopatologice (7).

Scopul acestui studiu retrospectiv este identificarea factorilor adiționali componentelor TNM care influențează prognosticul cancerului de colon, ca premiză pentru utilizarea lor în modele statistice care să permită individualizarea tratamentului.

Material și Metodă

Studiul cuprinde pacienți cu tumori maligne ale colonului, inclusiv tumori ale joncțiunii rectosigmoidiene operați în Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca în perioada ianuarie 2003-decembrie 2004. Pentru a evita erorile de selecție au fost excluse din studiu cazurile tratate chirurgical anterior, cele la care s-a reintervenit în această perioadă, precum și cazurile la care informațiile nu au fost complete.

Datele analizate au fost culese din baza de date a Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor". Ne-au interesat: tipul intervenției

(programată sau în urgență), localizarea tumorii, stadiul TNM, tipul histologic, gradul de diferențiere tumorală, numărul de ganglioni limfatici identificați, invazia venoasă și invazia perineurală.

În funcție de gradul de diferențiere, tumorile au fost împărțite în două categorii: tumori cu grad scăzut de malignitate și tumori cu grad înalt de malignitate. Tumorile mucinoase și cele la care nu a fost apreciat gradul de diferențiere au fost incluse în cea de-a doua categorie.

Dacă nu au existat dovezi de metastaze peritoneale sau la distanță la examinările preoperatorii sau la explorarea intraoperatorie, operația a fost considerată rezecție cu intenție curativă. Pacienții cu rezecția tumorii primare dar cu boală sistemică au fost clasificați în categoria de rezecții paliative. Pentru a aprecia optim impactul pe care parametrii clinico-evolutivi îl au asupra prognosticului, studiul cuprinde atât pacienții cărora li s-au efectuat rezecții cât și pe cei la care s-au efectuat doar derivații digestive sau laparotomii exploratorii.

Clasificarea pTNM și a rezidului tumoral R a fost realizată conform celei de-a 6-a ediții a UICC/AJCC, bazată pe explorările preoperatorii, protocolul operator și buletinul de analiză anatomopatologică. În cadrul programului de urmărire postoperatorie a pacienților, o parte din pacienți au fost pierduți din monitorizare prin neprezentare și din această cauză nu s-a putut calcula statusul recurenței.

Datele despre mortalitate au fost culese de la Registrul de Evidență a Populației. Cauza decesului nu a fost cunoscută, iar supraviețuirea specifică nu a putut fi calculată. Nu au fost disponibile datele despre mortalitatea populației generale a României pentru această perioadă; astfel, nu s-a putut calcula supraviețuirea relativă a pacienților.

Pentru a compara distribuția datelor de supraviețuire între grupuri s-au utilizat curbele Kaplan Meier și testul Log-rank. Regresia Cox a fost folosită pentru a aprecia existența și importanța legăturii dintre fiecare factor de prognostic și supraviețuire. Pachetul SPSS versiunea 19 a fost utilizat pentru efectuarea analizelor statistice.

Rezultate

În perioada 2003-2004, în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie, Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca au fost internați și operați un număr de 225 de pacienți cu cancer de colon nou depistat ce au întrunit condițiile includerii în studiu.

Tumorile au fost rezecabile în 183 de cazuri (81%). În 42 de cazuri (19%) intervențiile au constat în derivații digestive sau laparotomii exploratorii cu biopsie (Fig. 1).

Caracteristicile clinice și patologice ale cohortei sunt listate în *Tabelul 1*.

Dintre pacienții cu tumori rezecabile, la 146 (80%) s-au efectuat rezecții cu intenție curativă, iar la 37 (20%) s-au efectuat rezecții paliative, cu țesut tumoral restant macroscopic reprezentat de metastaze, adenopatii sau zone de invazie tumorală (R2). Dintre rezecțiile curative, după examinarea anatomopatologică a piesei, 141 (96%) s-au dovedit rezecții R0,

Tabelul 1. Supraviețuirea pacienților cu cancer de colon

	Total (n) (%)*	Supraviețuirea la 5 ani	P
Stadiul pT			0.004
pT1	6 (3)	67%	
pT2	14 (8)	86%	
pT3	110 (60)	52%	
pT4	53 (29)	36%	
Stadiul pN			<0.001
pN0	76 (42)	75%	
pN1	57 (31)	44%	
pN2	50 (27)	20%	
Numărul de ganglioni limfatici analizați			0.9
<12	129 (70)	51%	
≥12	54 (30)	48%	
Grad de diferențiere tumorală			<0.001
Scăzut	146 (80)	58%	
Înalt	37 (20)	22%	
Statusul R			<0.001
R0	141 (77)	62%	
R1	5 (3)	20%	
R2	37 (20)	11%	
Invazia perineurală			<0.001
Absentă	111 (61)	60%	
Prezentă	72 (39)	35%	
Invazia venoasă			<0.001
Absentă	118 (65)	64%	
Prezentă	65 (35)	26%	
Localizarea tumorii**			0.3
Colon drept, transvers	96 (43)	39%	
Colon stâng, joncțiune rectosigmoidiană	129 (57)	44%	
Intervenție în urgență vs. programată**			0.1
În regim de urgență	47 (21)	38%	
Programată	178 (79)	43%	

*Valorile procentuale sunt exprimate în paranteze

**În calcule sunt incluse și cazurile la care tumora primară a fost nerezecabilă

iar 5 cazuri (4%) rezecții cu țesut tumoral restant micros-copic (R1). Analizând întregul lot de 225 de pacienți, în 141 de cazuri (63%) s-au găsit margini de rezecție R0, în 5 cazuri (2%) margini R1 și în 79 de cazuri (35%) a existat țesut tumoral restant macroscopic (R2).

Localizarea tumorii a fost la nivelul colonului drept și transvers în 96 de cazuri (43%) și la nivelul colonului stâng

și a joncțiunii rectosigmoidiene la 129 de cazuri (57%).

Din punctul de vedere al invaziei tumorale (pT) am avut următoarele rezultate: pT1-6 pacienți (3%), pT2-14 pacienți (8%), pT3-110 pacienți (60%), pT4-53 pacienți (29%).

Mediana numărului de ganglioni limfatici identificați morfopatologic pe piesele rezecate cu intenție curativă a fost de 9. Aproximativ o treime (32%) dintre aceștia au avut peste 12 limfoganglioni prezenți în piesa de rezecție.

Un număr de 59 de pacienți (26%) au avut metastaze la distanță. Localizarea metastazelor a fost următoarea: ficat (n=30), peritoneu (n=15), ovar (n=2), ficat și peritoneu (n=11), peritoneu și ovar (n=1).

Gradul de malignitate a fost scăzut la 146 pacienți (80%). Tumori cu malignitate ridicată au fost găsite la 37 pacienți (20%).

Invazia perineurală a fost absentă la 118 cazuri (65%) și prezentă în 65 de cazuri (35%).

Analiza datelor nu a indicat localizarea tumorii ca având influență semnificativă asupra supraviețuirii pe termen lung.

În funcție de stadiul TNM, supraviețuirea a variat între 82% (pacienții în stadiul I) și 11% (pacienții în stadiul IV) (Fig. 2).

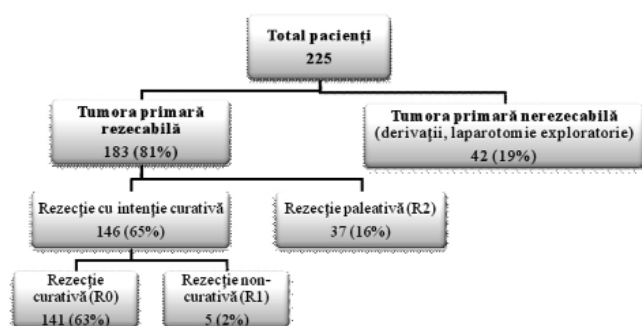


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de rezecabilitatea tumorii primare

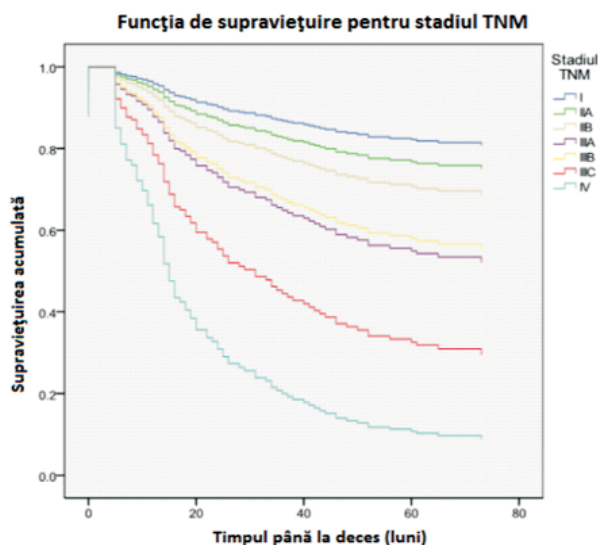


Figura 2. Funcția de supraviețuire pentru stadiul TNM la pacienții la care s-a realizat rezecția tumorii primare

Supraviețuirea la 5 ani a fost de 0% pentru pacienții la care s-au efectuat derivații digestive sau laparotomii exploratorii, 11% pentru pacienții cu rezecții paliative și 63% pentru pacienții cu rezecții R0. Pe lotul studiat, supraviețuirea generală la 5 ani a fost de 42%.

Intervențiile chirurgicale de urgență efectuate pentru pacienți cu neoplasm de colon complicat au fost grevate de o mortalitate postoperatorie mai ridicată; cu toate acestea, analiza univariată nu a evidențiat diferențe în supraviețuirea pe termen lung ($p=0,1$).

După analiza univariată, stadiul tumorii, statusul marginilor de rezecție, gradul de diferențiere tumorală, invazia venoasă și perineurală au influențat semnificativ supraviețuirea (Tabelul 2). După includerea variabilelor în modelul riscului proporțional, am constatat că doar stadiul tumoral, invazia perineurală și gradul de diferențiere tumorală au influențat semnificativ prognosticul pe termen lung al pacienților (Tabelul 3).

Tabelul 2. Supraviețuirea pe stadii TNM a pacienților la care s-a realizat rezecția tumorii primare

Stadiul TNM	Nr. cazuri (%)	Supraviețuirea actuarială la 5 ani (%)
I	17 (9)	14 (82)
IIA	32 (18)	24 (81)
IIB	24 (13)	17 (71)
IIIA	2 (1)	1 (50)
IIIB	41 (22)	23 (56)
IIIC	30 (16)	9 (30)
IV	37 (20)	4 (11)
Total	183	92 (50)

Discuții

Incidența cancerului de colon este în continuă creștere (8). Deși prognosticul s-a îmbunătățit în ultimul deceniu (9-11), doar jumătate din bolnavi supraviețuiesc la 5 ani (12-15).

Majoritatea studiilor publicate în literatura de specialitate utilizează supraviețuirea relativă ca alternativă pentru "supraviețuirea specifică de boală". Platell și Semmens (13) au fost primii care au raportat rezultate diferențiate, definind tipuri de supraviețuire, la un lot de 497 de pacienți cu cancer de colon. Astfel, supraviețuirea generală a fost de 55,6%, supraviețuirea specifică de boală a fost de 67%, supraviețuirea liberă de boală a fost de 59,9% și supraviețuirea liberă de recidivă de 43,5%. Într-un articol publicat de Semmens și colaboratorii (14), supraviețuirea relativă la 5 ani a fost de 60% la femei și 57% la bărbați. Alte studii din Europa au raportat rate de supraviețuire inferioare: Norvegia (bărbați 39%, femei 43%), Anglia, Scoția (bărbați 41%, femei 41) și Italia (bărbați 47%, femei 47%) (16). Un studiu din România indică o supraviețuire cancer specifică la 7 ani de 52% (17).

Comparația rezultatelor tratamentului chirurgical, publicate în literatura de specialitate, este dificilă din cauza criteriilor diferite de selecție a pacienților. În studiul nostru au fost incluși toți pacienții diagnosticați și tratați chirurgical pentru cancer de colon pe o perioadă de 2 ani, indiferent de stadiu și de tipul

Tabelul 3. Analiza multivariată a factorilor de prognostic (modelul hazardurilor proporționale)

	Rata hazardului	p	Interval de încredere 95%
Stadiul TNM		0.001	
Stadiul I	Referință		
Stadiul IIA	1.2	0.8	0.3-4.4
Stadiul IIB	1.4	0.6	0.3-5.3
Stadiul IIIA	3.4	0.3	0.4-33.1
Stadiul IIIB	2.2	0.2	0.6-7.5
Stadiul IIIC	3.3	0.6	1.0-11.4
Stadiul IV	8.4	0.001	2.5-28.1
Invazia perineurală			
Absentă	Referință		
Prezentă	1.8	0.007	1.2-2.8
Gradul de diferențiere			
Scăzut	Referință		
Înalt	2.1	0.002	1.3-3.3

intervenției. Deoarece scopul principal al cercetării a fost evidențierea factorilor care influențează invariabil prognosticul pe termen lung, pentru a minimiza riscul erorilor de selecție au fost excluse cazurile diagnosticate anterior, la care s-a reintervenit pentru recurență sau pentru metastazectomie și cazurile la care datele au fost incomplete. Problema erorilor de selecție este ilustrată prin diferențele mari de rezecabilitate din literatură, care variază între 55% și 85% (18-20). Într-un studiu populațional din Anglia, rata de rezecabilitate a fost de 81%, iar rata rezecției curative a fost de 59% (21). Rezultate similare au fost publicate și într-un studiu din Norvegia (22) în care rata de rezecabilitate a fost de 81% cu rezecție curativă realizată la 75% din pacienți.

Invasia perineurală reprezintă unul dintre cei 7 noi factori de prognostic validați în ultima ediție a clasificării TNM (23). Studii publicate de Liebig și colab. (24) sau Poeschl și colab. (25) sugerează că această variabilă prezice progresia tumorală și sistemică. În studiul nostru invazia perineurală a fost detectată în 39% din cazuri și a reprezentat un factor independent de prognostic pentru supraviețuire.

Debutul clinic prin ocluzie este un factor de prognostic negativ în numeroase studii, fiind asociat cu un stadiu tumoral mai avansat și grevat de o mortalitate și o morbiditate postoperatorie superioare intervențiilor programate. Alți autori nu indică intervențiile în urgență ca fiind urmate de o incidență mai mare a complicațiilor postoperatorii (26,27). În studiul nostru, intervențiile în urgență au fost urmate de o mortalitate postoperatorie semnificativ mai ridicată comparativ cu intervențiile electivă ($p=0.004$). Cu toate acestea, supraviețuirea pe termen lung nu a fost influențată ($p=0.1$).

Localizarea tumorii este un factor de prognostic controversat în literatură. Sjo și colab. (22) au observat că debutul printr-o complicație și localizarea tumorii la nivelul colonului transvers, flexurii splenice sau a colonului descendent au avut impact negativ asupra prognosticului ($HR=1.0-1.8$; $p=0.04$). În studiul realizat de Liebig și colab. (24), localizarea tumorii nu a influențat semnificativ supraviețuirea pe termen lung a pacienților ($p=0.4$), observație susținută și de rezultatele cercetării noastre.

Stadiul TNM a avut un impact semnificativ asupra supraviețuirii. Rezultate similare se regăsesc și în alte studii unde ratele de supraviețuire după rezecție R0 au fost de 81-99% în stadiul I, 70-87% în stadiul II și 47-70% în stadiul III (18,20).

Impactul semnificativ pe care gradul de diferențiere a tumorii îl are asupra prognosticului este validat de analizele multivariate (28-30). Deoarece trasarea limitei dintre tumorile bine diferențiate și cele moderat diferențiate este dificilă și subiectivă, American Committee on Cancer recomandă împărțirea neoplasmelor în două categorii: tumori cu grad scăzut, respectiv cu grad înalt de malignitate (23,31). În studiul de față, gradul de diferențiere tumorală a influențat semnificativ prognosticul, pacienții cu tumori cu grad înalt de malignitate având risc mai mare de deces comparativ cu grupul de referință ($p<0.002$, $HR=2.1$).

Câteva limitări ale acestei analize trebuie notate. În primul rând, datorită naturii retrospective a studiului, erorile de selecție nu au putut fi controlate în totalitate. Imposibilitatea

stabilirii cauzei exacte a decesului nu permite o apreciere adecvată a impactului factorilor analizați asupra supraviețuirii. Incluziunea factorilor de prognostic într-un model multivariat pe baza căruia să se poată identifica grupele cu risc crescut de recurență este dificilă, deoarece numeroși pacienți au fost pierduți din evidență prin neprezentare la control, iar momentul recurenței nu a putut fi precizat.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu arată că stadiul TNM al bolii, gradul de diferențiere tumorală și invazia perineurală sunt factori independenți care influențează supraviețuirea pacienților cu cancer de colon, datele fiind în concordanță cu studiile recente din literatură. Factorii de prognostic sunt accesibili și nu necesită determinări sofisticate. Realizarea de studii prospective randomizate care să urmărească îndeaproape evoluția pacienților și timpul până la apariția recurenței sau până la deces ar permite crearea și validarea unui model de prognostic, de mare utilitate pentru individualizarea tratamentului multimodal în cancerul de colon.

Bibliografie

1. World Health Statistics 2006. Mortality country fact sheet 2006. http://www.who.int/whosis/mort/profiles/mort_euro_rou_romania.pdf
2. Vălean S, Armean P, Resteman S, Nagy G, Mureșan A, Mircea PA. Cancer mortality in Romania, 1955-2004. Digestive sites: esophagus, stomach, colon and rectum, pancreas, liver, gallbladder and biliary tree. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(1):9-14.
3. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition. Springer (Chicago, IL); 2002. p. 122-145.
4. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1408-9.
5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420-5.
6. Edge SB, Sobin LH, Page DL, Gospodarowicz MK, Greene FL, Winchester DP. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(6):463-4; author reply 464-5.
7. Nastase A, Păslaru L, Niculescu AM, Ionescu M, Dumitracu T, Herlea V, et al. Prognostic and predictive potential molecular biomarkers in colon cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2011;106(2):177-85.
8. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou SM, Romanidis K, Toulis T, Kouklakis G, et al. Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution. *Chirurgia (Bucur).* 2008;103(6):659-63.
9. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):380-5.
10. Gupta AK, Melton LJ III, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS et al. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):150-8.
11. Angell-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, Langmark F,

- Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958–1997. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):734-42.
12. Blomqvist P, Ekblom A, Nyren O, Krusemo U, Bergstrom R, Adami HO. Survival after colon cancer 1973–1990 in Sweden. Convergence between catchment areas. *Ann Surg*. 1997;225(2):208-16.
 13. Platell CF, Semmens JB. Review of survival curves for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2070-5.
 14. Semmens JB, Platell C, Threlfall TJ, Holman CD. A population-based study of the incidence, mortality and outcomes in patients following surgery for colorectal cancer in Western Australia. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(1):11-8.
 15. Angell-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, Langmark F, Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958–1997. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):734-42.
 16. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz Leon de M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–1989. *Eur J Cancer*. 1998;34(14 Spec No):2176-83.
 17. Seicean R, Funariu G, Seicean A, Mocan T, Ciuce C. Results and prognostic factors in rectal cancer surgically treated with curative intent—experience of a single tertiary center. *Chirurgia (Bucur)*. 2011;106(3):333-40. [Article in Romanian]
 18. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H, et al. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg*. 2000;24(10):1264-70.
 19. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg*. 2004;91(5):605-9.
 20. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients – monoinstitutional experience. *World J Surg*. 2002;26(1):59-66. Epub 2001 Nov 26.
 21. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg*. 1997;84(12):1731-6.
 22. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumour location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis*. 2008;10(1):33-40. Epub 2007 Aug 2.
 23. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. Ed. Springer; 2010. p. 143-165.
 24. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31):5131-7. Epub 2009 Sep 8.
 25. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):e358-60; author reply e361-2. Epub 2010 Apr 12.
 26. Iancu C, Osian G, Mocan L, Mocan T, Zaharie F, Todea-Iancu D, et al. Management of colorectal resections for treatment of neoplastic intestinal occlusions. Experience of surgery clinic No III, Cluj-Napoca. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(1):45-51. [Article in Romanian]
 27. Ionescu C, Cvasciuc T, Grecea D, Ionescu S, Motocu R, Asztalos R, et al. Colectomy in emergency surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2007;102(5):537-41
 28. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*. 1985;72(9):698-702.
 29. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg*. 1996;83(1):46-50.
 30. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chappell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1991;214(1):11-8.
 31. Chin CC, Wang JY, Changchien CR, Huang WS, Tang R. Carcinoma obstruction of the proximal colon cancer and long-term prognosis-obstruction is a predictor of worse outcome in TNM stage II tumor. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(7):817-22. Epub 2010 Feb 5.