

Cancerul colonului drept – particularități anatomo-clinice

R. Moldovanu¹, G. Dimofte¹, I. Ștefan¹, V. Filip¹, N. Vlad¹, G. Curcă¹, F. Crumpei², V. Fotea³, D. Ferariu⁴,
N. Dănilă¹, Șt. Georgescu¹, E. Târcoveanu¹

¹Clinica I Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon", Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași, România

²Departamentul de radiologie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iași, România

³Departamentul de radiologie, Spitalul "Sf. Spiridon", Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași, România

⁴Departamentul de anatomie patologică, Spitalul "Sf. Spiridon" Iași, România

Rezumat

Introducere: Cancerul colonului drept (CCD) prezintă unele particularități epidemiologie, clinice, de tratament și prognostic. **Material și Metodă:** Am analizat retrospectiv pacienții operați în perioada 2004-2009 în Clinica I Chirurgie Iași, pentru o neoplazie localizată la nivelul colonului drept. Datele din foile de observație, protocoalele operatorii și buletinele anatomo-patologice au fost codificate alfa numeric, introduse într-o baza de date MS Access și analizate statistic.

Rezultate: Au fost incluși în studiu 219 pacienți cu CCD, reprezentând 24,17% din totalul cazurilor de cancer colorectal, mediana vârstei fiind de 66 ani. Tumora palpabilă a fost notată la 41,5%, iar anemia la 65,3%. Ecografia abdominală a fost efectuată la toți pacienții, sensibilitatea pentru diagnosticul pozitiv al tumorii primare fiind de 71,2%. Rezecabilitatea a fost de 89,5%. Incidentele/accidentele intraoperatorii au fost notate la 6,8% dintre pacienți. Morbiditatea postoperatorie a fost de 19,4% cu o incidență a fistulei anastomotice de 1,38% și o mortalitate de 2,77%. Supraviețuirea medie globală a fost de 40,13±1,93 luni (mediana: 49,26). Supraviețuirea a fost influențată atât de tipul histologic, stadiu și gradul tumoral cât și de invazia vasculară și perineurală. De asemenea, invazia a peste 3 limfonoduli precum și rezecția a mai puțin de 11 limfonoduli au influențat negativ supraviețuirea.

Concluzii: CCD are o incidență în creștere și este apanajul persoanelor vârstnice. Rezecabilitatea CCD atinge 90% în condiții acceptabile de morbiditate și mortalitate. Supraviețuirea este influențată de invazia vasculară și perinervoasă dar și de numărul limfonodulilor invadați cât și de numărul limfonodulilor rezecați.

Cuvinte cheie: cancer de colon, colectomie dreaptă, supraviețuire

Abstract

Right colon cancer – clinicopathological findings

Background: The right colon cancer (RCC) has some particularities from point of view of epidemiology, clinical aspects, therapy and prognosis.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the patients operated in the First Surgical Unit Iași during 2004 until 2009, for right colon cancer. The patients' data from the medical files were digitally encoded and included into a MS Access database, and statistically analyzed.

Results: 219 cases were included into the analysis, which represents 24.17% from all the patients with colorectal cancer. The median age was 66 years old. A palpable mass into the right abdominal quadrant was founded in 41.5% and anemia in 65.3%. Abdominal ultrasound exam has been performed in all the patients, with 71.3% sensitivity for primary tumor positive diagnosis. Resectability was 89.5% but without multi-visceral resections. The intraoperative complication rate was 6.8%; postoperative morbidity was 19.4% with an incidence of

Correspondență:

Dr. Radu Moldovanu
Departamentul de chirurgie, Universitatea de
Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Bd. Independenței, Nr. 1, 700111, Iași, România
E-mail: rmoldovanu@gmail.com

anastomotic leak of 1.38%. The postoperative mortality rate was 2.77%. The mean overall survival was 40.13 ± 1.93 months (median: 49.26). The prognosis factors for the survival rate were: histologic type of the tumor, stage and tumor grading, vascular and perineural invasion. The presence of metastasis in more than 3 lymphnodes as well as resection of fewer than 11 lymphnodes were found as negative prognosis factors for the survival rate.

Conclusions: RCC has an increasing incidence and it is associated especially with elderly patients. The RCC resectability is about 90% with acceptable rates of morbidity and mortality. Perineural and vascular invasion as well as rate of positive lymphnodes and count of resected lymphnodes are prognosis factor for overall survival rate.

Key words: colon cancer, right colectomy, survival

Introducere

Cancerul colo-rectal (CCR) este a 3-a formă de cancer ca frecvență și a doua cauză de deces prin cancer în Europa Occidentală și Statele Unite ale Americii (1,2). Numărul de cazuri noi diagnosticate anual crește proporțional cu speranța de viață. Cu toate acestea, numărul total al deceselor prin CCR înregistrate în SUA a scăzut în ultimii ani ca urmare a îmbunătățirii măsurilor de diagnostic precoce (screening) și a tratamentului (3).

Localizarea la nivelul colonului drept a CCR prezintă unele particularități epidemiologie, clinice, de tratament și de prognostic (4,5,6). Obiectivul studiului este analiza acestor particularități.

Material și Metodă

Au fost analizați retrospectiv toți pacienții spitalizați în Clinica I Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iași, U.M.F. Iași, în perioada 1 ianuarie 2004 – 01 ianuarie 2009, pentru CCR. Au fost incluși în studiu toți pacienții cu o neoplazie localizată la nivelul colonului drept (7), demonstrată anatomo-patologic. Datele din foile de observație, protocoalele operatorii și buletinele anatomo-patologice au fost codificate alfa numeric, ca variabile categorice sau numerice, și au fost introduse într-o baza de date MS Access. Menționăm că experiența chirurgilor a fost notată cu "1", "2" și respectiv "3" în funcție de numărul de colectomii drepte efectuate: sub 10, între 11 și 20 și respectiv, peste 21. De asemenea, pentru stadializare a fost folosită clasificarea TNM, ediția a 6-a. Analiza statistică a fost realizată cu programul SPSS ver. 15, pentru Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Au fost utilizate testul t Student, Pearson- χ^2 , test ANOVA, regresie logistică, curbele de supraviețuire Kaplan Meier. Pragul de semnificație a fost $p < 0,05$. Pentru variabilele continue, valorile medii au fost exprimate ca: valoare medie \pm standard error of mean (SEM).

Rezultate

În perioada menționată au fost spitalizați în Clinica I Chirurgie 906 pacienți cu tumori maligne colo-rectale. Dintre aceștia, la 24,17% (N=219) neoplazia a fost localizată la nivelul colonului drept. Distribuția anuală a arătat un trend ascendent al cazurilor, cu un maxim de incidență în 2008 (N=49, 22,37%) (Fig. 1).

Date demografice

Vârsta medie a fost de $64,43 \pm 0,76$ ani. (range: 27-88; mediana: 66), majoritatea pacienților (54,3%) având peste 65 ani; doar 13 cazuri (5,9%) au avut sub 45 de ani. Raportul bărbați/femei a fost 113/106, iar media de vârstă a fost $64,58 \pm 1,05$ ani la sexul masculin, respectiv $64,27 \pm 1,12$ ani la sexul feminin ($p=0,840$). Peste jumătate dintre pacienți au fost din mediul urban (55,25%; N=121). Doar 19,6% (N=43) au fost fumători, cu un număr mediu de țigări/zi = $20,6 \pm 2,28$ (range: 2-40) pentru o perioadă medie de $28,41 \pm 2,18$ ani (range: 20-56); majoritatea pacienților fumători fiind bărbați (88,37%; N=38; $p < 10^{-3}$). Consumul de alcool a fost raportat la 31,5 % (N=69): 40 de pacienți consumatori ocazionali, iar 29, consumatori cronici, cu o cantitate medie de $220 \pm 140,47$ mL alcool/zi. Consumul de alcool s-a corelat de asemenea, cu sexul masculin (85,5% dintre pacienți; $p < 10^{-3}$).

Date clinice

Durerea abdominală a fost principalul simptom notat la 76,3 % din cazuri (N=167), urmat de astenie (50,7%; N=111), inapetență (34,7%; N=76), tulburări dispeptice (25,1%; N=55), rectoragii (12,3%; N=27) și febră (2,3%; N=5). La 57,07% (N=125) dintre cazuri a fost notată scăderea ponderală; aceasta a avut o valoare medie de $9,59 \pm 0,594$ kg (range: 2-15 kg). Intervalul de timp în care s-a produs pierderea ponderală a fost dificil de interpretat. De altfel, peste jumătate dintre pacienți (53,8%) au fost normo sau subponderali, valoarea medie a indicelui de masă corporală fiind de $24,77 \pm 0,32$ kg/m² (range: 15,60-35,2).

Tulburările de tranzit au fost notate la peste jumătate dintre pacienți (54,3%; N=119): constipație (19,6%; N=43), diaree (16,4%; N=36), alternanță diaree-constipație (10%; N=22). Sindroamele ocluzive au fost prezente la 8,2% (N=18).

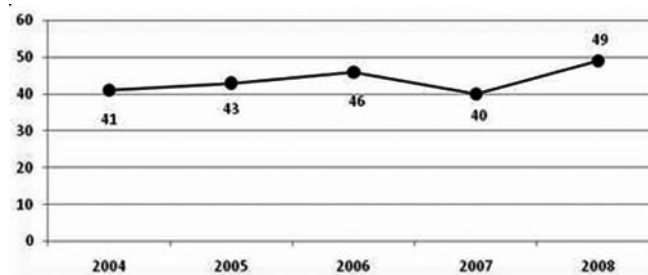


Figura 1. Distribuția anuală a cazurilor

Tabelul 1. Antecedente patologice și afecțiuni asociate

	Număr cazuri	%
HTA	67	30,6
Apendicectomie	56	25,6
Boală ischemică cardiacă	36	16,4
Obezitate	25	15,6
Colecistectomie	25	11,4
Ulcer	20	9,1
Alte cancere	19	8,7
Diabet zaharat	18	8,2
Hepatopatie cronică	14	6,4
Rezecție gastrică	6	2,7
Ulcer perforat operat	5	2,3

Intervalul mediu între debutul simptomelor și adresarea la medic a fost $5,76 \pm 0,53$ luni (range: 0,5-60 luni).

Prezența unei formațiuni tumorale abdominale palpabile a fost notată la 41,5% din cazuri (N=91).

La 86,8% (N=190) dintre pacienți au fost notate antecedente personale patologice semnificative și comorbidități (Tabelul 1).

Date paraclinice

Anemia ($Hb < 11$ g/dL) a fost constatată la 65,3% (N=143) dintre pacienți; aproape jumătate dintre aceștia (42%; N=60) au prezentat anemie severă, valoarea hemoglobinei fiind de sub 8 g/dL. De altfel, valoarea medie a hemoglobinei în lotul studiat a fost $9,74 \pm 0,171$ g/dL (range: 3-15,8 g/dL). Nu au existat diferențe semnificative între valorile medii ale hemoglobinei funcție de sex ($p=0,181$) și nici în funcție de localizarea tumorală ($p=0,674$).

Trombocitoza a fost notată mai ales la pacienții cu localizări colice multiple, sincrone $587166,7 \pm 77463,29$ trombocite/mm³ ($p=0,001$).

Markerii tumorali nu au fost disponibili la toți pacienții; antigenul carcino-embriionar (ACE) a avut o valoare medie de $18,32 \pm 11,24$ ng/mL (range: 0,5-293,3 ng/mL; mediana: 2,85 ng/mL) iar valoarea medie a CA19-9 a fost de $30,33 \pm 13,58$ UI/mL (range: 0,1-240 UI/mL; mediana: 30,33 UI/mL). De notat că 11,8% dintre pacienți au avut valori patologice ale ACE ($> 4,8$ ng/mL) iar 29,41% au avut valori crescute ale CA 19.9 (> 30 UI/mL).

Ecografia abdominală a fost explorarea imagistică de rutină, efectuată la toți pacienții, atât pentru diagnosticul pozitiv cât și pentru aprecierea extensiei loco-regionale sau la distanță. Sensibilitatea metodei pentru diagnosticul pozitiv a fost de 71,2%, la 156 de pacienți fiind evidențiată formațiunea abdominală "în cocardă" (Fig. 2). Dimensiunile ecografice medii ale tumorii au fost de $79,64 \pm 1,99$ mm, (range: 34-190 mm). Metastazele hepatice au fost notate ecografic la 13,24% (N=29), sensibilitatea fiind de 82,85% iar specificitatea de 96,84% (metastaze hepatice confirmate intraoperator la 35 de pacienți). Computer tomografia (Fig. 3) nu a fost practică de rutină, doar 6,8% dintre pacienți beneficiind de această explorare.

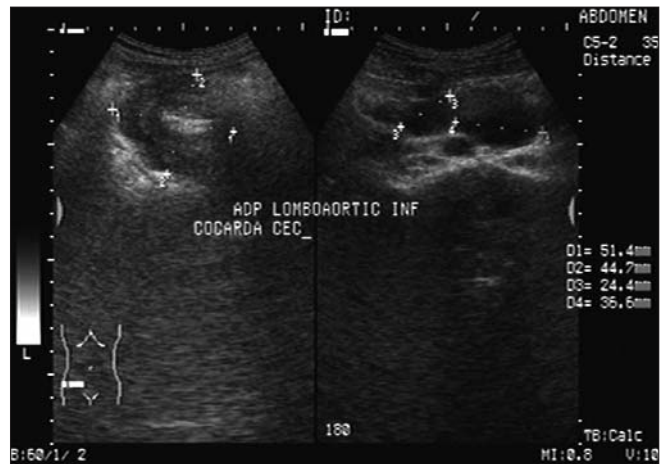


Figura 2. Ecografie abdominală: formațiune "în cocardă" la nivelul cecului și adenopatii lombo-aortice



Figura 3. Computer tomografie: ocluzie intestinală prin neoplasm colon ascendent

Colonoscopia a fost notată la 51,1% dintre pacienți (N=112), iar clisma baritată la 38,8% (N=85).

Cu toate aceste investigații, diagnosticul a fost precizat preoperator doar la 91,78 % din cazuri (N=201). La 7,76% dintre pacienți (N=17) diagnosticul preoperator a fost al unui sindrom abdominal acut care a impus intervenția chirurgicală în urgență (sindrom ocluziv (N=14; 6,84%) și respectiv, apendicită acută (N=3; 1,37%), diagnosticul de neoplasm colic drept fiind precizat intraoperator. De menționat cazul unui pacient, cunoscut cu polipoză familială, la care s-a practicat colectomia totală, iar diagnosticul a fost precizat post-operator la examenul histo-patologic al piesei de exereză, care a găsit un adenocarcinom in situ dezvoltat pe un polip cecal.

Localizarea tumorii a fost la nivelul cecului la 25,11% (N=55), pe colonul ascendent în 40,18% (N=88), la nivelul unghiului drept al colonului la 22,37% (N=49), colonul transvers drept 9,13% (N=20); în 7 cazuri (3,194%) au fost constatate și alte neoplazii colo-rectale sincrone.

Analizând retrospectiv datele anamnestice s-a constatat tendința ca intervalul dintre debutul simptomatologiei și

spitalizare să fie cu atât mai scurt cu cât localizarea tumorii este cecală sau mai spre stânga, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,431$).

Date intraoperatorii

Calea de abord utilizată cel mai frecvent a fost incizia mediană în 205 cazuri (93,6%), urmată de cea pararectală în 4 cazuri (1,8%) și Mayo Robson în 10 cazuri (4,6%).

Rezecția tumorii a fost posibilă în 89,5 % din cazuri (N=196); la 9,1% dintre pacienți (N=20) s-a practicat derivația internă, iar la 1,4% (N=3) carcinomatoza peritoneală și absența complicațiilor a contraindicat orice gest chirurgical, realizându-se doar o biopsie peritoneală.

Intervenția tip, efectuată la 85,85% (N=188), a fost hemicolectomie dreaptă cu ileo-transverso-anastomoză latero-laterală sau termino-terminală.

Pentru ceilalți 8 pacienți s-au practicat:

- proctocolectomie totală cu ileostomie definitivă – 1,02% (N=2: neoplasm colo rectal sincron – colon drept + rect și respectiv, polipoză familială);
- colectomie totală/subtotală cu anastomoză ileo-rectală sau ileo sigmoidiană – 3,01% (N=6).

Dimensiunea medie, intraoperatorie, a tumorilor a fost 73,11±2,97 mm (range: 25-250 mm). Nu au existat diferențe semnificative între dimensiunile tumorilor funcție de localizare ($p=0,644$).

Adenopatiile au fost notate intraoperator, la 90 pacienți (41,1%).

Metastazele hepatice sincrone au fost constatate la 35 pacienți (15,98%); dintre aceștia, 14,3% (N=5) au avut metastaze unice. S-a intervenit asupra metastazelor, în același timp operator, la 42,85% (N=15) dintre cazuri: rezecție (N=6), termonecroză cu vapori de apă (N=6), ablație prin radio-frecvență (N=3).

Nu s-a constatat nicio corelație semnificativă statistic între localizarea tumorii primare și dimensiunile tumorii și prezența metastazelor hepatice sincrone ($p=0,587$ și respectiv, $p=0,476$).

Incidente și accidentele intraoperatorii au fost menționate la 6,8% dintre pacienți (N=15). În 9 cazuri (4,11%) au fost notate incidente și accidente intraoperatorii hemoragice: hemoragie din trunchiul venos Henle (N=3), leziune splenică în timpul mobilizării unghiului stâng (N=3), leziune hepatică (N=3).

Analiza univariată a identificat ca factor de risc pentru incidentele / accidentele intraoperatorii localizarea tumorii la nivelul unghiului colic drept [53,3% (χ^2 , $p=0,030$; $R=-0,110$); sexul masculin [88,9% (χ^2 , $p=0,022$; $R=0,154$; $RR=8$)] și tumora palpabilă [77,8% (χ^2 , $p=0,024$; $R=0,152$; $RR=5,25$)]. Analiza multivariată confirmă ca factori de risc pentru incidentele / accidentele intraoperatorii hemoragice sexul masculin ($p=0,039$) și tumora palpabilă ($p=0,033$); aceasta este notată și ca factor de risc global pentru incidentele / accidentele intraoperatorii ($p=0,018$).

Date postoperatorii*

Sonda de aspirație nazo-gastrică a fost utilizată la 58 pacienți (26,8 %), fiind menținută între 1 și 19 zile, în medie 3,25 ± 0,38 zile.

Durata medie pentru reluarea tranzitului intestinal a fost 5,21±0,12 zile, cu valori cuprinse între 1 și 10 zile post-operator.

Complicațiile postoperatorii, apărute la un număr de 42 pacienți (19,4 %), au fost: ocluzie 1,85% (N=4), hemoragii 1,85% (N=4), complicații respiratorii 5,55% (N=12), complicații cardio-vasculare 5,55% (N=12) [tromboembolism pulmonar 1,38% (N=3)], fistulă anastomotică 1,38% (N=3), infecția plăgii operatorii 6,48% (N=14), infecție urinară 5,55% (N=12), bacteriemie de cateter 0,46% (N=1).

Factorii de risc pentru apariția complicațiilor postoperatorii au fost: localizarea tumorii la nivelul colonului transvers drept (42,9% (N=9) dintre pacienții cu această localizare, [χ^2 , $p=0,033$; $R=0,166$]), prezența metastazelor hepatice sincrone (χ^2 , $p=0,043$; $R=0,165$; $RR=2,62$), vârsta (68,57±1,48 vs 63,77±0,84 ani; $p=0,011$), bilirubina totală (0,76±0,08 vs 0,63±0,02 mg/dL; $p=0,029$), bilirubina conjugată (0,25±0,05 vs 0,14±0,01 mg/dL; $p=0,002$), proteinele serice (66,64±1,74 vs 70,37±0,59 g/L; $p=0,015$), creatinemia (1,14±0,09 vs 0,93±0,01, mg/dL; $p=0,029$), ureea serică (47,73±5,24 vs 37,79±1,17; $p=0,005$), rezerva alcalină (23,13±0,36 vs 24,17±0,22; $p=0,030$). Analiza multivariată confirmă valoarea scăzută a proteinelor serice ($p=0,012$), creatinemia la limita superioară a normalului ($p=0,013$) și prezența metastazelor hepatice sincrone ($p=0,007$) ca factori de risc pentru morbiditatea postoperatorie. Pentru acești parametri am constatat următoarele valori prag pentru morbiditatea postoperatorie: vârsta de peste 50 de ani (sensibilitate de 96%, specificitate de 88%), bilirubina totală de 0,75 mg/dL (sensibilitate și specificitate de 100%), bilirubina conjugată de 0,96 mg/dL (sensibilitate și specificitate de 100%), proteinemia de 50 g/L (sensibilitate și specificitate de 90%), rezerva alcalină de 20,5 mEq/L (sensibilitate de 92%, specificitate de 90%), creatinemia de 0,72 mg/dL (sensibilitate de 92% și specificitate de 86%). De notat că morbiditatea postoperatorie nu s-a corelat cu riscul ASA al pacienților ($p=0,085$).

Fistula anastomotică s-a asociat cu celelalte complicații: respiratorii ($p=0,045$; $R=0,136$), cardio-vasculare ($p < 10^{-3}$; $R=0,290$) și bineînțeles, a reprezentat un important factor de risc pentru infecția plăgii operatorii ($p < 10^{-3}$; $R=0,290$).

Reintervenția a fost notată în 5 cazuri (2,31%): eviscerație 0,92% (N=2), ocluzie mecano inflamatorie 0,46% (N=1), fistulă anastomotică asociată cu peritonită** 0,92% (N=2).

Mortalitatea postoperatorie a fost 2,77 % (N=6). Mortalitatea postoperatorie a fost determinată de complicațiile

* Au fost raportate la 216 pacienți; au fost excluse cele trei cazuri cu carcinomatoză peritoneală, la care s-a practicat doar laparotomie exploratorie.

** S-a practicat desființarea anastomozei cu închiderea bontului colic, ileostomie terminală, lavaj și drenaj peritoneal.

postoperatorii, indiferent dacă au fost analizate global (χ^2 ; $p < 10^{-3}$; $R=0,313$; $RR=1,13$) sau separat (χ^2 ; $p < 0,005$).

De menționat, că nici morbiditatea și nici mortalitatea postoperatorie nu au fost influențate de experiența chirurgului ($p > 0,05$).

Spitalizarea postoperatorie medie a fost de $10,4 \pm 0,21$ zile (range: 3-25 zile).

Examenul histopatologic a evidențiat următoarele tipuri histologice: adenocarcinom 97,71% ($N=214$), limfom malign non-Hodgkin (MALT) 1,36% ($N=3$), tumoră endocrină colică 0,45% ($N=1$) și leiomiiosarcom 0,45% ($N=1$).

Din punct de vedere al clasificării TNM, 64,8 % din cazuri ($N=142$) au fost T3, 27,9 % au fost T4 ($N=61$), 3,2 % au fost T2 ($N=7$), iar 1,8% din cazuri ($N=4$) au fost tumori in situ.

În medie, pe piesa operatorie de rezecție au fost $20,31 \pm 0,97$ ganglioni limfatici (range: 7-81; mediana: 18). Dintre aceștia, numărul mediu al limfonodulilor găsiți invadați neoplazic a fost de $5,72 \pm 0,61$ (range: 1-25; mediana: 3).

Stadializarea pTNM pentru cele 214 adenocarcinoame a arătat că majoritatea cazurilor au fost în stadiul IIA (32%; $N=71$) (Tabelul 2). De remarcat că după examenul anatomo-patologic au mai fost confirmate metastaze (hepatice sau/și peritoneale) la încă 7 pacienți. De menționat că limfoamele au fost în stadiul IV ($N=2$) și respectiv IIIC ($N=1$) iar leiomiiosarcomul în stadiul IIB.

Invasia vaselor a fost prezentă la 2,7 % din pacienți ($N=6$) iar 6,4 % ($N=14$) au prezentat invazie perinervoasă.

Din punct de vedere al diferențierii tumorale, adenocarcinoamele au fost bine diferențiate 11,9% ($N=26$), moderat diferențiate 41,1% ($N=90$), slab diferențiate 44,3% ($N=97$), iar 0,5% ($N=1$) nediferențiate.

Terapia adjuvantă a constat în chimioterapie 34 de cazuri (15,52 %), între 2 și 20 cure, radioterapie, 2 cazuri, respectiv chimioterapie + radioterapie 1 caz.

Au existat recidive în 21 de cazuri (9,6 %), după un interval mediu de $13,62 \pm 1,95$ luni de la operație (între 2 și 33 luni).

Supraviețuirea medie globală[§] a fost de $40,13 \pm 1,93$ luni, cu percentila 50 de 49 luni (mediana: 49,26 luni) (Fig. 4). Femeile au avut în medie o supraviețuire cu 4 luni superioară bărbaților: $42,02 \pm 2,81$ vs $38,40 \pm 2,63$ luni, dar corelația nu este semnificativă statistic ($p=0,467$). Pacienții cărora li s-a practicat o derivație internă au avut o supraviețuire medie de doar $5,84 \pm 2,01$ luni, față de $43,67 \pm 1,95$ luni pentru cei la care tumora a fost rezecabilă ($p < 10^{-3}$) (Fig. 5). De notat că pacienții la care s-a practicat doar biopsia peritoneală au avut o supraviețuire medie de $5 \pm 3,12$ luni. Aceste date de supraviețuire sunt însă influențate de tipul histologic al neoplaziei (Fig. 6). Pacientul cu tumoră endocrină colică a avut o supraviețuire de 6 luni, iar cel cu leiomiiosarcom de 5 luni. În schimb, cei doi pacienți cu limfom¹ sunt în viață în momentul controlului având o supraviețuire de 64 și respectiv, 22 de luni.

Tabelul 2. Distribuția cazurilor în funcție de stadializarea TNM

Stadiul	N	%
0 (Tis)	4	1,8
I	7	3,2
IIA	71	32,4
IIB	17	7,8
IIIB	44	20,1
IIIC	28	12,78
IV	43	19,6

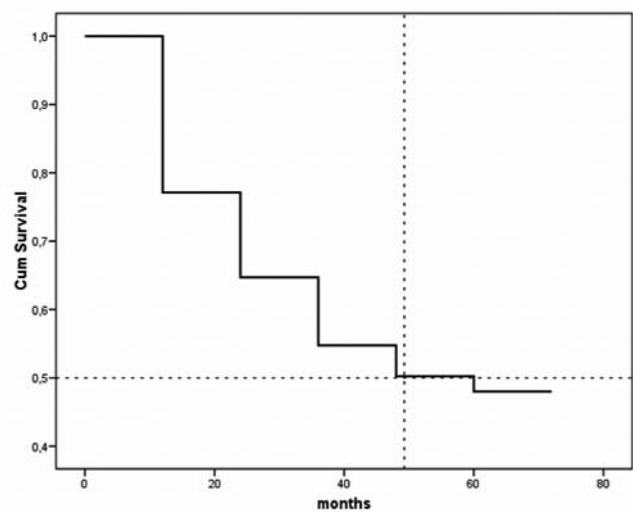


Figura 4. Supraviețuirea medie (Kaplan Meier)

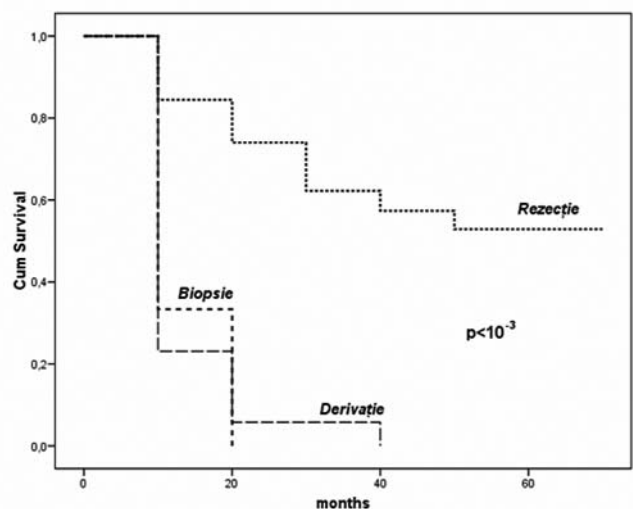


Figura 5. Supraviețuirea în funcție de tipul operației (rezecție vs derivație internă vs laparotomie exploratorie; Kaplan Meier; log rank test)

[§] Raportată la 213 pacienți (au fost excluse cele 6 decese postoperatorii).

¹ Un deces postoperator, prin embolie pulmonară.

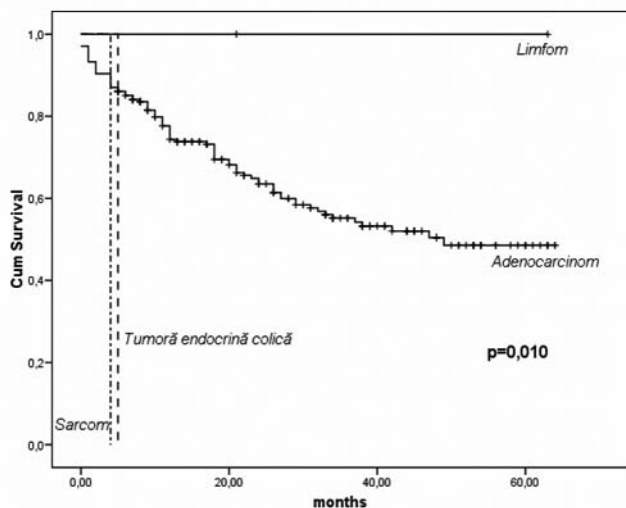


Figura 6. Supraviețuirea în funcție de tipul histologic (Kaplan Meier; log rank test)

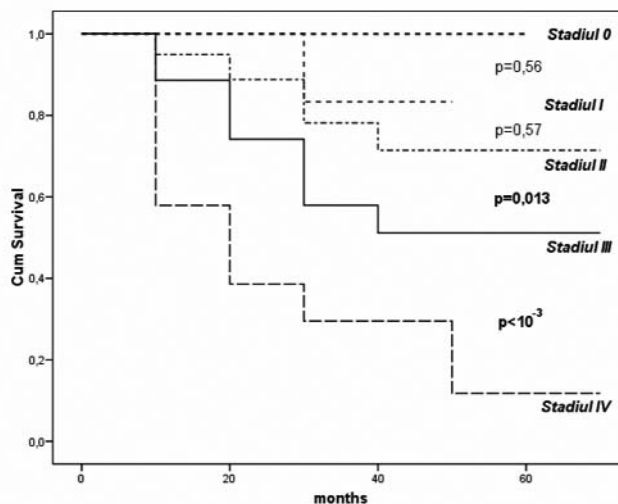


Figura 7. Supraviețuirea în funcție de stadiul tumoral (Kaplan Meier; log rank test)

Pentru adenocarcinoame, supraviețuirea medie a fost de $40,01 \pm 1,95$ luni (mediană: 45,68 luni).

Experiența chirurgului nu a influențat supraviețuirea ($p > 0,05$). Pacienții cu trombocitoză preoperatorie au avut o supraviețuire medie de $37,13 \pm 3,99$ luni (mediană: 33 luni) față de $39,31 \pm 2,21$ luni (mediană: 49 luni) – $p = 0,642$.

Supraviețuirea medie a pacienților cu adenocarcinom la care s-a practicat rezecția a fost de $43,86 \pm 1,96$ luni (mediană: 60 luni), față de doar $5,84 \pm 2$ luni (mediană: 6,67) la cei la care s-a practicat doar derivație.

Analiza supraviețuirii la pacienții cu adenocarcinom la care s-a practicat rezecția arată că toți cei cu Tis (stadiul 0) au supraviețuit (între 13 și 58 luni); pentru cei cu stadiul I supraviețuirea medie a fost de $41,5 \pm 2,28$ luni, stadiul II a avut o supraviețuire medie de $51,96 \pm 2,54$ luni. Pacienții din stadiul III au avut o supraviețuire medie de $41,16 \pm 3,35$ luni iar cei din stadiul IV, $21,97 \pm 4,08$ luni (Fig. 7).

Supraviețuirea la pacienții cu adenocarcinom rezecat, nu a fost influențată de localizarea tumorii ($p = 0,68$), de riscul ASA ($p = 0,059$), prezența ocluziei intestinale ($p = 0,37$), tumora palpabilă ($p = 0,31$), incidentele / accidentele intraoperatorii ($p = 0,64$),

În schimb morbiditatea postoperatorie a influențat și supraviețuirea postoperatorie^v: $34,63 \pm 5,06$ vs $45,34 \pm 2,08$ luni ($p = 0,048$).

Prezența invaziei vasculare a fost un important factor de prognostic negativ; astfel supraviețuirea la acești pacienți (3,1%; N=6) a fost de doar $14,5 \pm 3,83$ luni față de $44,82 \pm 1,98$ luni ($p < 10^{-3}$) (Fig. 8). De asemenea, invazia perineurală, prezentă la 6,8% dintre adenocarcinoame (N=13), a fost

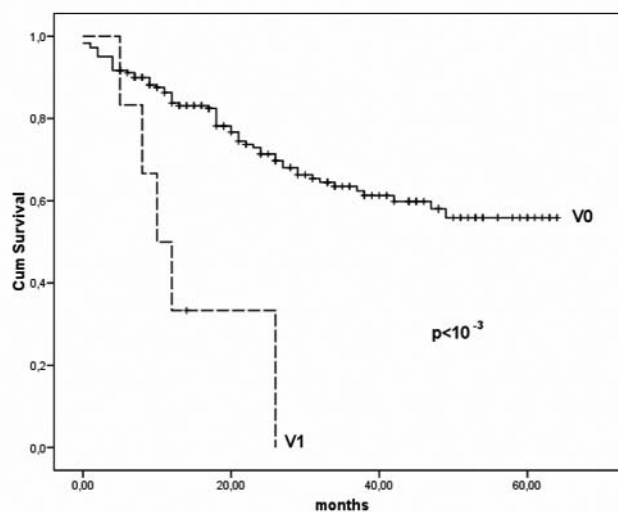


Figura 8. Supraviețuirea în funcție de invazia vasculară (Kaplan Meier; log rank test)

factor de prognostic nefavorabil: $20,47 \pm 7,25$ vs $45,48 \pm 1,98$ luni ($p < 10^{-3}$) (Fig. 9).

Prezența invaziei neoplazice la nivelul limfonodurilor regionali este un binecunoscut factor de prognostic peiorativ, confirmat și de analiza anterioară pe stadii. Menționăm că pacienții cu limfonoduli pozitivi au avut o supraviețuire medie de $34,79 \pm 2,97$ luni față de $51,19 \pm 2,29$ luni ($p < 10^{-3}$) (Fig. 10). Numărul limfonodurilor invadate neoplazic a influențat supraviețuirea; astfel, pacienții cu maxim trei limfonoduli pozitivi au avut o supraviețuire medie de $42,65 \pm 3,88$ luni, față de $23,44 \pm 3,08$ luni pentru cei cu peste trei limfonoduli invadate ($p = 0,002$) (Fig. 11).

Calitatea limfadenectomiei regionale și numărul limfonodurilor ridicate influențează de asemenea supraviețuirea;

^v Au fost excluse decesele postoperatorii

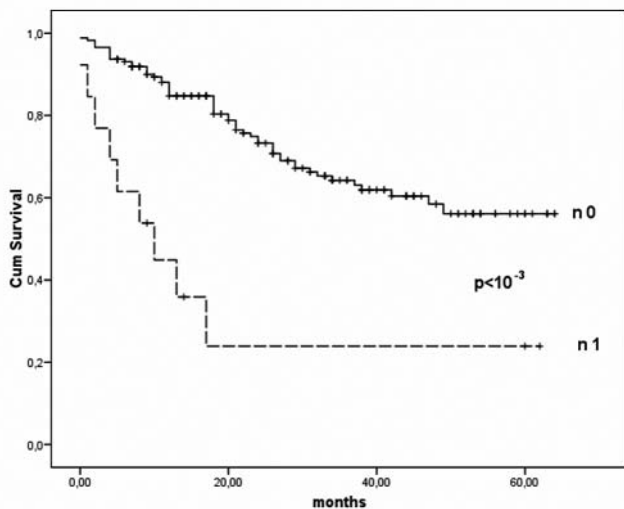


Figura 9. Supraviețuirea în funcție de invazia perineurală (Kaplan Meier; log rank test)

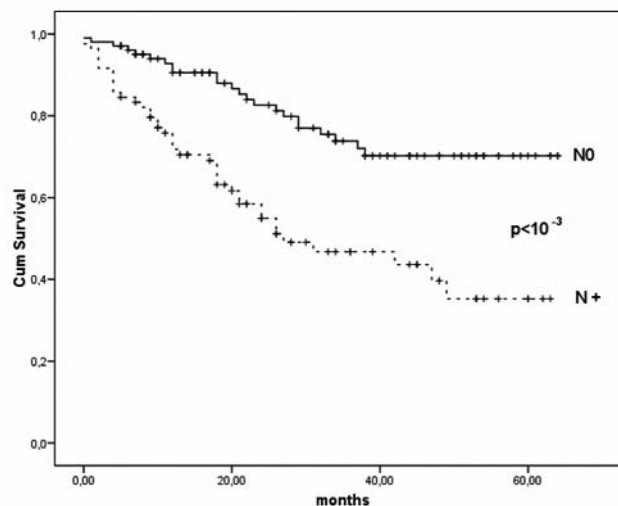


Figura 10. Supraviețuirea pacienților în funcție de prezența invaziei limfonodurilor (Kaplan Meier; log rank test)

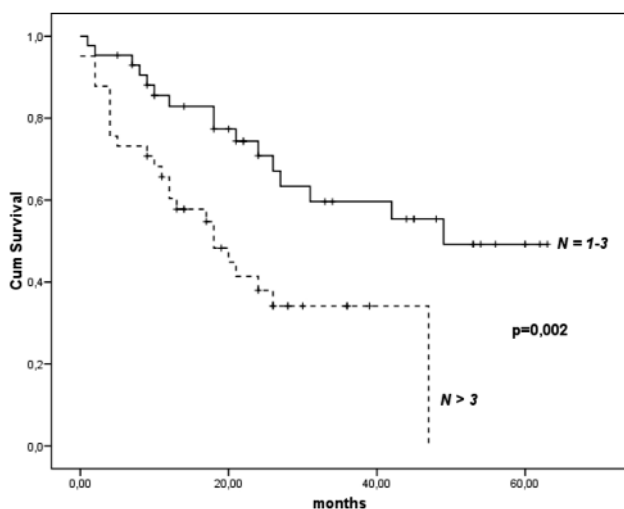


Figura 11. Supraviețuirea în funcție de numărul limfonodurilor invadate (Kaplan Meier; log rank test)

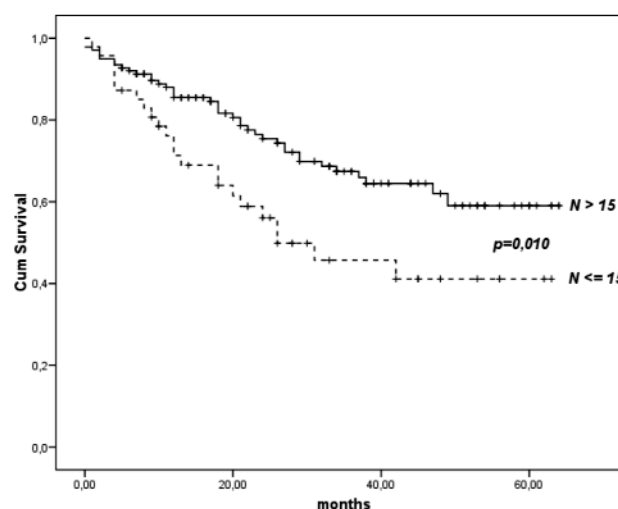


Figura 12. Supraviețuirea în funcție de numărul limfonodurilor rezecate (Kaplan Meier; log rank test)

astfel, pacienții la care s-au ridicat peste 11 limfonoduli au avut o supraviețuire medie de $46,46 \pm 2,24$ luni, față de $36,79 \pm 3,84$ luni pentru cei cu maxim 10 limfonoduli rezecate ($p = 0,025$). Supraviețuirea este similară, dar semnificația statistică crește, dacă limfadenectomia cuprinde peste 16 limfonoduli: $46,75 \pm 2,21$ vs $35,64 \pm 3,92$ luni ($p = 0,010$) (Fig. 12).

În acest context, de notat că numărul limfonodurilor ridicate nu a depins de experiența operatorului; astfel, chirurgii cu experiență "1" au extirpat în medie $19,6 \pm 2,43$ limfonoduli, cei cu experiență "2" $25,91 \pm 4,31$, iar cei cu experiență "3", $19,73 \pm 1,03$ ($p = 0,298$).

Gradingul tumoral a influențat de asemenea, supraviețuirea; astfel, pentru G1 supraviețuirea medie a fost de $47,12 \pm 5,17$

luni, aproape similară cu cea a pacienților cu tumori G2 – $47,76 \pm 2,81$ luni ($p = 0,932$) (Fig. 13). În schimb, supraviețuirea pacienților cu tumori G3 scade la $38,38 \pm 3,04$ luni, iar a celor G4 este de doar 12 luni.

Discuții

Incidența CCR a fost în continuă creștere după deceniul 6 al secolului trecut în țările occidentale; în ultimii ani s-a constatat o tendință la stagnare, ca urmare a implementării măsurilor de screening (1,3). În România, incidența CCR este în creștere fapt demonstrat atât de studiile noastre anterioare (8,9,10) cât și de cazistica prezentată, numărul de cazuri operate având un

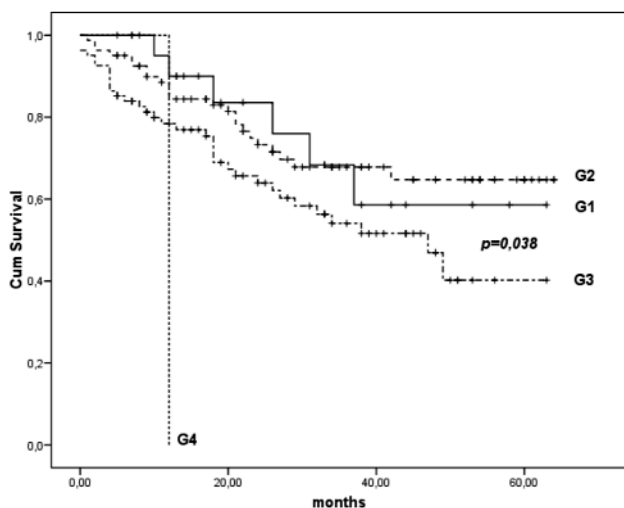


Figura 13. Supraviețuirea în funcție de gradingul tumoral (Kaplan Meier; log rank test)

trend anual ascendent cu un maxim în 2008. În literatură se descrie o tendință de augmentare a incidenței localizărilor la nivelul colonului drept, față de cele situate pe colonul stâng și rect ("left to right shift of colon cancer") (4,11,12). Pe lotul studiat, CCD reprezintă aproape un sfert din totalul cazurilor de CCR spitalizate, procent similar cu cele raportate în analizele anterioare (8,9,10) și comparabil cu alte date din literatură (12,13).

Cancerul colonului drept (CCD) atinge preponderent vârsta a III-a și sexul feminin (5,6,12,13,14,15). Acest fapt a fost parțial constatat și pe statistica noastră; astfel, 54,3% dintre pacienți au fost peste 65 ani, dar raportul bărbați / femei a fost de 1,06. Majoritatea pacienților au fost normoponderali, obezitatea fiind notată la doar 15,6% (N=25). Antecedentele de apendicectomie și colecistectomie sunt considerate ca factori implicați în etiopatogeneza CCD (4); cu toate acestea, pe statistica studiată au fost prezente doar la 25% și respectiv 11% dintre cazuri.

CCD are ca manifestări clinice caracteristice sindromul anemic și tumora palpabilă în hemiabdomenul drept (4). Tulburările de tranzit intestinal (inclusiv sindroamele ocluzive) sunt de asemenea relativ frecvent întâlnite (2,4,10,15). Aceste date au fost notate și pe statistica noastră, 65,3% dintre pacienți având anemie, 41,9% tumoră palpabilă, iar 54,3% tulburări de tranzit.

Ecografia abdominală are o valoare limitată pentru evaluarea tubului digestiv. Cu toate acestea, este considerată de unii autori ca o explorare utilă pentru diagnostic (16) iar Price J. și Metreweli C. (17) raportează o sensibilitate de 80%, valoare apropiată de cea calculată în prezentul studiu (71,2%).

Trombocitoza preoperatorie a fost considerată de unii autori (18) ca factor de prognostic negativ pentru supraviețuire la pacienții neoplazici; pentru cancerul colo-rectal s-a constatat că trombocitoza nu influențează prognosticul (19). Pe cazuistica prezentată trombocitoza nu a influențat supraviețuirea; mai

mult, s-a găsit o corelație negativă cu invazia limfonodurilor și perinervoasă.

Rezecabilitatea CCD este dificil de estimat, mai ales că actualmente sunt recomandate rezecțiile multiviscerale care îmbunătățesc supraviețuirea (20,21). Pe lotul analizat am calculat o rezecabilitate de aproape 90%, deși nu s-au practicat rezecții multiviscerale, similară unui alt studiu recent (86,5%) (22). Procentul este superior datelor clasice care notau o rezecabilitate globală pentru cancerul colic (inclusiv colonul stâng) de cca 70% (23).

Incidentele/accidentele intraoperatorii au avut o incidență de 6,8%, valoare mult superioară complicațiilor intraoperatorii raportate în literatură – 0,30% (24). Acest fapt este explicat atât de definițiile diferite folosite pentru incidente / accidente / complicații intraoperatorii, cât și de caracteristicile studiului nostru (lot relativ limitat 219 vs 50799, intervenții în urgență vs numai intervenții electiv). În schimb, incidența globală a complicațiilor postoperatorii este mai redusă – 19,4% vs 28,43% (24).

Incidența fistulei anastomotice după colectomia dreaptă variază în literatură; astfel, Basilico V. și colab. (25) raportează o incidență de 6,4% pe 144 cazuri, Hellan M. și colab. (26) notează o incidență de 2,5% după 80 de colectomii laparoscopice (cu anastomoză efectuată intra- sau extracorporeal), iar Lipska M. și colab. (27) notează o incidență de 2,2% pe o cazuistică de 200 colectomii drepte. Pe cazuistica prezentată incidența fistulei anastomotice a fost de 1,38%.

Mortalitatea postoperatorie, de 2,77% a fost apropiată de datele din literatură: 2,2% (25), 1,37% (24), 1,25% (26).

Supraviețuirea pacienților neoplasm colo-rectal depinde de stadiul afecțiunii precum și de caracteristicile demografice, histologice și genetice (28,29). Astfel, se consideră că femeile au o supraviețuire superioară bărbaților (28), fapt constatat și pe cazuistica prezentată, deși nu a fost confirmat statistic ($42,02 \pm 2,81$ vs $38,10 \pm 2,63$ luni).

Supraviețuirea variază între 85-95% la 5 ani pentru pacienții în stadiul I, 60-80% pentru cei în stadiul II și respectiv, 30-60% pentru cei în stadiul III (28). Pe statistica noastră am calculat o supraviețuire globală de $52 \pm 5\%$ la 5 ani pentru pacienții M0. Pentru pacienții cu boală avansată (tumoră nerezecabilă) supraviețuirea notată în literatură, fără tratament adjuvant este de 5-6 luni (28); pe lotul prezentat, am notat rezultate asemănătoare – $5,84 \pm 2,01$ luni pentru pacienții la care s-a practicat derivație și respectiv, $5 \pm 3,12$ luni pentru cei la care s-a efectuat laparotomie exploratorie – probabil datorită unui acces limitat la tratamentul adjuvant. Totuși, la pacienții M1hep la care gestul operator a fost agresiv, incluzând și ablația metastazelor hepatice, supraviețuirea medie a fost de aproape 2 ani, în concordanță cu datele din literatură (30).

Se discută în literatură că supraviețuirea ar fi influențată de localizarea tumorii, cu o supraviețuire mai redusă pentru neoplasmale situate pe colonul ascendent și transvers drept, atât datorită rapoartelor anatomice cât și a unor particularități moleculare (31,32); acest fapt nu a fost confirmat însă de cazuistica noastră.

Invazia vaselor constituie un factor important de prognostic negativ în cancerul colorectal, independent de stadiu și

diferențierea tumorală (28,33). Incidența invaziei vasculare în cancerul colo-rectal este cuprinsă între 10 și 90%, fapt explicat atât de caracteristicile diferite ale loturilor studiate cât și a metodelor de prelucrare și colorare a probelor, asocierea tehnicilor de imunohistochimie și de evidențiere a țesutului elastic crescând mult sensibilitatea (34-37). Pe cazistica studiată, incidența a fost de doar 3,1% dintre adenocarcinoamele rezecate, iar supraviețuirea a fost puternic penalizată: $14,5 \pm 3,83$ vs $44,82 \pm 1,98$ luni.

Un alt factor independent de prognostic negativ pentru cancerul colo-rectal este invazia perineurală; în literatură este raportată cu o incidență de 14-32% (38,39). Pe statistica noastră, incidența a fost de 6,8% dintre adenocarcinoame, iar supraviețuirea de doar $20,47 \pm 7,25$ luni la pacienții cu invazie perineurală față de $45,48 \pm 1,98$ luni.

Gradingul tumoral este un factor important de prognostic negativ, pe statistica noastră supraviețuirea scăzând drastic pentru tumorile slab diferențiate și nediferențiate, în conformitate cu datele din literatură (28).

Numărul limfonodulilor pozitivi influențează supraviețuirea, doar 20-25% dintre bolnavii cu peste 3 ganglioni invadați supraviețuind la 5 ani, față de peste 40% dintre pacienții cu un singur ganglion invadat (40). Pe cazistica analizată am obținut rezultate asemănătoare, supraviețuirea scăzând la jumătate pentru pacienții cu peste 3 limfonoduli invadați.

Un alt factor care influențează supraviețuirea este numărul total al ganglionilor limfatici rezecați. Deși în unele studii consideră că limfadenectomia "super radicală" nu ar îmbunătăți supraviețuirea (28,41) majoritatea autorilor consideră numărul limfonodulilor ridicați și analizați de anatomo-patolog precum și raportul dintre acest număr și limfonodulii invadați neoplazic, ca factori care influențează supraviețuirea în cancerul colo-rectal (42-45). De altfel, numărul minim al limfonodulilor de pe piesa de rezecție acceptat pentru o stadializare corectă este de 12 (46-48) cu o medie de 12-15 (49), fără a exista însă un număr maxim recomandat (50). Pe cazistica analizată s-au ridicat între 7 și 81 limfonoduli cu o medie de $20,31 \pm 0,97$; s-a calculat de asemenea, ca valoare prag cu impact asupra supraviețuirii prezența a peste 10 limfonoduli pe piesa de rezecție. Exereza a peste 16 limfonoduli îmbunătățește semnificația statistică dar nu și supraviețuirea.

Este notată în literatură influența directă a "hospital volume" și a experienței echipei chirurgicale asupra calității rezecției și supraviețuirii (51,52). În acest sens, se discută despre utilizarea numărului de limfonoduli ridicați ca factor de calitate pentru centrul spitalicesc/echipa chirurgicală, dar rezultatele sunt încă discutabile (53-55). Totuși, este demonstrat, în special pentru cancerul colonul stâng și rect că o pregătire adecvată a chirurgului asigură o rezecție de calitate superioară, cu un număr mai mare de limfonoduli rezecați și cu o îmbunătățire a rezultatelor imediate dar și a supraviețuirii (55-58). Aceste rezultate sunt mai evidente pentru chirurgia colo-rectală laparoscopică (59,60). Pe studiul nostru nici complicațiile postoperatorii și nici supraviețuirea nu au fost influențate de experiența chirurgului; de asemenea, numărul limfonodulilor rezecați a fost relativ similar – $19,6 \pm 2,43$ pentru operatorii cu experiență notată cu "1", $25,91 \pm 4,31$ pentru cei cu experiență "2" și $19,73 \pm 1,03$

pentru cei cu experiență "3" – valori aproape identice cu cele raportate de Barbas A și colab. (54) pentru chirurgii care au urmat un training specializat de chirurgie oncologică colo-rectală ($19,9 \pm 10,6$ vs $14,8 \pm 10,6$). Acest fapt se explică atât prin valorile prag utilizate în definirea experienței chirurgului, cât și prin caracteristicile centrului chirurgical (centru universitar implicat în programele de specializare oncologică).

Concluzii

Cancerul colo-rectal are o incidență în continuă creștere în România, deși în țările occidentale aceasta stagnează, ca urmare a succesului programelor de screening. Există tendința de creștere a localizărilor la nivelul colonului drept. CCD este apanajul persoanelor vârstnice. Tabloul clinic comun este reprezentat de prezența unui sindrom anemic, a tulburărilor de tranzit intestinal și/sau a tumorii palpabile în hemiabdomenul drept. Rezecabilitatea CCD atinge 90% chiar dacă nu se efectuează exereze multiviscerale, în condiții de morbiditate de sub 10% și cu o mortalitate de sub 3%.

Supraviețuirea este influențată de stadiu și gradingul tumoral dar și de invazia vasculară și perinervoasă. Atât numărul limfonodulilor invadați cât și numărul limfonodulilor rezecați, sunt factori de prognostic pentru supraviețuirea globală; deși valoarea prag semnificativă este de peste 11 limfonoduli, considerăm că rezecția a peste 15 ganglioni poate îmbunătăți prognosticul. Trainingul echipei chirurgicale și eventuala supraspecializare pot îmbunătăți calitatea limfadenectomiei.

Bibliografie

1. Jemal A, Center MM, Ward E, Thun MJ. Cancer Occurance. In: Verma M, editor. Cancer Epidemiology. Vol. 1. New York: Humana Press; 2009. p 6-7.
2. Hall N. Colorectal cancer. *Medicine*. 2011;39(5):250-3.
3. Thun MJ, Wingo PA. Cancer Epidemiology. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. *Cancer Medicine Fifth Edition*. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000. p. 283-96.
4. Copotioiu C. Cancerul colonului. In: Angelescu N, editor. *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. II. București: Ed. Medicală; 2003. p. 1664-85.
5. Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer Res*. 2011; 31(6):2347-50.
6. Fukatsu H, Kato J, Nasu JI, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Dig Liver Dis*. 2007;39(1):40-6.
7. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS, Kingsnorth AN, Skandalakis PN, Mirilas PS. *Skandalakis' Surgical Anatomy*. New York: McGraw Hill; 2004. DVD.
8. Tărcoveanu E, Niculescu D, Dănilă N, Georgescu Șt, Lupașcu C, Dimofte G, et al. Postoperative results of treatment of colic cancer. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2004;39(3): 204.
9. Filip V, Tărcoveanu E, Niculescu D, Dănilă N, Moldovanu R, Ene D, et al. *Chirurgia cancerului de colon stâng ocuziv*. *Chirurgia (Bucur)*. 2004;99(2, suppl.):164.

10. Tărcoveanu E, Niculescu D, Dănilă N, Georgescu Șt, Lupașcu C, Dimofte G, et al. Managementul chirurgical al cancerului de colon. *Chirurgia (Bucur)*. 2004;99(2, suppl.):439.
11. Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer*. 2010;126(3):721-32.
12. Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(3):189-91.
13. Gomez D, Dalal Z, Raw E, Roberts C, Lyndon PJ. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true "rightward shift"? *Postgrad Med J*. 2004;80(949):667-9.
14. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. Right- and left-sided colonic cancer - different tumour entities. *Zentralbl Chir*. 2010;135(4):312-7.
15. Li JN, Zhao L, Zheng WY, Miao Z, Tang XY, Qian JM. The trends in clinical characteristics of colon cancer in last two decades. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49(3): 226-9.
16. Nacchiero M, Marzaioli R, Campanile L, Incantalupo F, Loverre G, Bonomo GM. Right abdominal colonic masses. Recent diagnostic and therapeutic advances: personal experience. *Ann Ital Chir*. 2002;73(1):47-57.
17. Price J, Metreweli C. Ultrasonographic diagnosis of clinically non-palpable primary colonic neoplasms. *Br J Radiol*. 1988; 61(723):190-5.
18. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(1):95e 108.
19. Nyasavajjala SM, Runau F, Datta S, Annette H, Shaw AG, Lund JN. Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? *Int J Surg*. 2010;8(6): 436-38.
20. Zhao YZ, Han GS, Li Z, Ren YK, Lu CM, Gu YH. Treatment outcomes of multivisceral resection for locally advanced right colon cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2011; 14(5):372-4.
21. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(12):2055-63.
22. Ghiță C. Markerii imunohistochimici p53, BCL-2, ki-67, EGFR și p-ten în cancerul colorectal. Evoluție. Prognostic. Tratament. Teză de doctorat. U.M.F. Constanța, 2010.
23. Tikhonova NA, Nurov AU. Results of surgical treatment of cancer of the large intestine. *Vopr Onkol*. 1977;23(5):54-9.
24. Masoomi H, Buchberg B, Dang P, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ. Outcomes of Right vs. Left Colectomy for Colon Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug 16. [Epub; PMID: 21845511]
25. Basilio V, Griffa B, Castiglione N, Giacci F, Zanardo M, Griffa A. Anastomotic fistulas after colorectal resection for carcinoma: incidence and treatment in our recent experience. *Minerva Chir*. 2006;61(5):373-80.
26. Hellan M, Anderson C, Pigazzi A. Extracorporeal versus intracorporeal anastomosis for laparoscopic right hemicolectomy. *JLS*. 2009;13(3):312-7.
27. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg*. 2006;76(7):579-85.
28. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, et al. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):106-33.
29. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375(9719):1030-47.
30. Popescu I, Alexandrescu S. Hepatic metastasis of colorectal cancer - current therapeutic possibilities. *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(2):155-69.
31. Bauer KM, Hummon AB, Buechler S. Right-side and left-side colon cancer follow different pathways to relapse. *Mol Carcinog*. 2011 Jun 7. [Epub; DOI: 10.1002/mc.20804]
32. Parmeggiani D, Avenia N, Gubitosi A, Gilio F, Atelli PF, Agresti M. Additional prognostic factors in right colon cancer staging. *Updates Surg*. 2011 Jun 23. [Epub; PMID: 21698423]
33. Puppa G, Caneva A, Colombari R. Venous invasion detection in colorectal cancer: which approach, which technique? *J Clin Pathol*. 2009;62(2):102-3.
34. Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2002;55:17-21
35. Vass DG, Ainsworth R, Anderson JH, Murray D, Foulis AK. The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2004;57:769-72
36. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(4): 454-62.
37. Sejbien I, Bori R, Cserni G. Venous invasion demonstrated by orcein staining of colorectal carcinoma specimens is associated with the development of distant metastasis. *J Clin Pathol*. 2010; 63(7):575-8.
38. Bognel C, Rekacewicz C, Mankarios H, Duvillard P, Prade M, Ducreux P, et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: a multivariate analysis on 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(6): 894-8.
39. Krebs B, Kozelj M, Kavalari R, Gajzer B, Gadzijev EM. Prognostic value of additional pathological variables for long-term survival after curative resection of rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4565-8.
40. Mammen JM, James LE, Molloy M, Williams A, Wray CJ, Sussman JJ. The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry. *Am J Surg*. 2007;194(3):349-54.
41. Zong XY, Shi YQ. An audit of outcomes in colorectal cancer in China. *EJSO*. 2007;33(2):169-73.
42. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol*. 2003;21:965-7.
43. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.
44. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8706-12.
45. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, Roh MS, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5): 1712-7.
46. Tsai HL, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Jan CM, Chai CY, et al. The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0; colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:660e5.
47. Puppa G. TNM staging system of colorectal carcinoma: surgical

- pathology of the seventh edition. *Diagnostic Histopathology*. 2011;17(6):243-62.
48. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583.
 49. Jass JR, O'Brien J, Riddell RH, Snover DC; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(1):13-23.
 50. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:179e89.
 51. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med*. 1979;301:1364-9.
 52. Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, Starkey RB, Meropol NJ. Centralization of cancer surgery: implications for patient access to optimal care. *Clin Oncol*. 2009;27(28):4671-8.
 53. Wong JH, Lum SS, Morgan JW. Lymph node counts as an indicator of quality at the hospital level in colorectal surgery. *J Am Coll Surg*. 2011;213(2):226-30.
 54. Barbas A, Turley R, Mantyh C, Migaly J. Advanced fellowship training is associated with improved lymph node retrieval in colon cancer resections. *J Surg Res*. 2011;170(1):e41-e46.
 55. Dimofte G, Tărcoveanu E, Tărăși M, Panait C, Lozneau G, Nicolescu S, et al. Mean number of lymph nodes in colonic cancer specimen: possible quality control index for surgical performance. *Chirurgia (Bucur)*. 2011;106(6):759-64.
 56. Rea JD, Lu KC, Diggs BS, Cone MM, Hardiman KM, Herzig DO. Specialized practice reduces inpatient mortality, length of stay, and cost in the care of colorectal patients. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(7):780-6.
 57. Anwar S, Fraser S, Hill J. Surgical specialization and training - its relation to clinical outcome for colorectal cancer surgery. *J Eval Clin Pract*. 2010 Aug 4. [Epub; PMID:20704632]
 58. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg*. 1998;227(2):157-67.
 59. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Ueno M, Oya M, Fujimoto Y, Konishi T, et al. Learning curve for standardized laparoscopic surgery for colorectal cancer under supervision: a single-center experience. *Surg Endosc*. 2011;25(5):1409-14.
 60. Hemandas A, Flashman KG, Farrow J, O'Leary DP, Parvaiz A. Modular training in laparoscopic colorectal surgery maximizes training opportunities without clinical compromise. *World J Surg*. 2011;35(2):409-14.