

ПРОГНОЗА БОЛЕСНИКА С ПОТЕНЦИЈАЛНО ИЗЛЕЧИВИМ КАРЦИНОМОМ КОЛОРЕКТУМА

Марјан МИЦЕВ¹, Зоран КРИВОКАПИЋ¹, Иван ПОПОВ²

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карцином колоректума представља једну од најчесталијих малигних болести. Да би процена лекара о трајању живота болесника и/или успех лечења били што прецизнији, у онкологији се користе фактори прогнозе и предикције. Факторе прогнозе користимо за дефинисање основне прогнозе у време дијагностиковања неоплазме, који предвиђају биолошки потенцијал малигне болести. Њима се помажемо у процени користи и трошкова примене појединих програма лечења. Факторе предикције користимо у случају када процењујемо квантитативну или квалитативну разлику у одговору за тачно одређено лечење, што нам омогућава да применимо оно лечење које је најефикасније. У чланку се приказује како хистопатолошко степеновање, као и квалитет хируршког лечења, утичу на трајање живота и учесталост рецидива болести код особа оболелих од карцинома колоректума. Напредак у овим областима, као и напредак у лечењу лековима, отвара нову перспективу у онкологији која до пре неколико година није постојала – могућност излечења метастатске болести.

Кључне речи: карцином колоректума, фактори прогнозе, фактори предикције, лечење. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Напредак у лечењу карцинома колоректума забележен последњих година доводи до излечења све већег броја оболелих особа. Ипак, живот многих болесника може бити само продужен. За оне који су радикално лечени значајно је предвидети места у организму у којима болест може поново да се појави. Да би процена лекара била што прецизнија, у онкологији се користе фактори прогнозе и предикције [1]. Факторе прогнозе, који предвиђају биолошки потенцијал малигне болести, користимо за дефинисање основне прогнозе у време дијагностиковања неоплазме. Њима се помажемо у процени користи и трошкова појединих програма лечења. Факторе предикције користимо у случају када процењујемо квантитативну или квалитативну разлику у одговору за тачно одређено лечење, што нам омогућава да применимо оно лечење које је најефикасније. На прогнозу карцинома колоректума може утицати велики број фактора, од којих су најзначајнији: клинички стадијум болести у време дијагностиковања, квалитет хируршке интервенције, хистопатолошки стадијум тумора и одговарајуће лечење.

Клинички стадијум болести

Откривање карцинома колоректума у раним клиничким стадијумима омогућава хирургу да излечи болесника. Правилно одређивање клиничког стадијума, које се обавља пре хируршке операције, такође је важно да бисмо били у могућности да проценимо и међусобно поредимо ефекат хируршког лечења. У првој фази у којој је циљ да се утврди операбилност тумора, односно изостанак дисеминација тумора, планирање терапије и прогнозе почиње ендоскопским, радиолошким (или ултразвуком) потврђивањем тумора [2]. У новијој литератури описан је значај магнетске резонанције у приказивању границе мезоректума и канала ануса, што представља знатну помоћ

хирургу у планирању ресекције карцинома ректума [3]. Посебно је важно хистопатолошко потврђивање и одређивање типа тумора, као и неких одлика његове диференцијације.

Квалитет хируршког захвата

Данас је довољно доказано да квалитет хируршке интервенције директно утиче на време преживљавања болесника с карциномом колоректума [4]. Анализа времена преживљавања болесника у истим стадијумима карцинома колоректума, који су били радикално оперисани у Шкотској и Немачкој, показала је да проценат болесника који достижу време преживљавања од 10 година варира између 20 до 60 посто [5, 6]. Код карцинома ректума значајан напредак је постигнут увођењем тоталне ексцизије мезоректума [7]. Приказан је мали проценат локалних рецидива тумора и побољшано петогодишње преживљавање. Такође је показано да постоје разлике у умећу хирурга при извођењу ове операције, што се манифестовало различитим бројем локалних рецидива тумора (20–30 посто) после потенцијално „куративних“ операција. Уколико ову операцију изводе искусни хирурзи, може се смањити проценат локалних рецидива на 6–8 посто [8, 9], па чак и до мање од 3 посто [10]. Даљим усавршавањем поступка тоталне ексцизије мезоректума постигнуто је побољшање петогодишњег преживљавања, тако да је вероватноћа петогодишњег преживљавања достигла 80 посто, а десетогодишњег преживљавања 78 посто [11].

На Првој хируршкој клиници у Београду, тотална ексцизија мезоректума прихваћена је као стандардни хируршки поступак у лечењу карцинома ректума од 1991. године. У периоду од 1991. до 2001. године на III одељењу Прве хируршке клинике оперисано је 1 610 болесника с карциномом колоректума, од којих је 1 119 болесника оперисано од карцинома рек-

тума. Анализовани су подаци о 286 болесника који су оперисани у периоду од 1991. до 1996. године због карцинома ректума, а којима су учињене тотална ексцизија мезоректума и анастомоза стаплерским методом (предња ниска ресекција). Болесници су редовно контролисани до 2000. године када су анализовани резултати: локални рецидив је дијагностикован код 21 болесника (8 посто), док је петогодишње преживљавање износило 66 посто [12].

У фази хируршке операције, дијагностичко-терапијски алгоритам чврсто је везан за одређивање тзв. „резидуалног статуса“, односно одређивање евентуалних остатака малигне болести [13-14]. То је у онколошком смислу и одредница квалитета хируршког поступка, тј. онколошки циљ хируршког лечења карцинома колоректума, и представља обезбеђивање радикалности у одстрањивању малигног тумора (тзв. категорија R_0 резидуалног статуса). С тим у вези су и интраоперациони цитолошки преглед асцитеса или испирка перитонеума, или патохистолошки преглед суспектних места инфилтрације тумора путем брзе хистопатолошке дијагностике на пресецима смрзнутог ткива (тзв. *biopsia ex tempore interventione*). Уколико се интраоперационо открију инфилтрати тумора изван операционог поља, реч је о позитивном резидуалном статусу, било да су јасно макроскопски уочљиви (категорија R_2 резидуалног статуса) или се само микроскопски налазе од стране патолога, било интраоперационо или чешиће постоперационо (категорија R_1 резидуалног статуса) [15-17].

Ћелије тумора, доказане на радијалној линији ресекције и у непосредној близини, доводе до ране појаве рецидива тумора и до скраћења времена преживљавања, те је учесталост малигнућ ћелија на радијалној линији ресекције прихваћено као мерило квалитета рада хирурга [18]. Коректност извођења поступка тоталне ексцизије мезоректума могуће је потпуно проверити. Такав приступ је отворио могућност прецизне контроле квалитета рада хирурга при операцији карцинома ректума. Нажалост, контрола квалитета рада хирурга при операцијама карцинома колоне за сада није на нивоу контроле квалитета при операцијама карцинома ректума.

Данас је у употреби неколико сличних и веома квалитетних протокола за правилну и потпуну постоперациону хистопатолошку анализу [19-22]. Они служе за правилну класификацију карцинома дебелог црева и то према сва три главна класификациона система, тј. хистопатолошка класификација према *WHO*, класификација стадијума туморске болести $pTNM$ и класификација R резидуалног статуса [23, 24]. Дјуксова класификација је популарна зато што укључује две важне прогностичке варијабле – дубину инвазије тумора и процену појаве ћелија тумора у регионалним лимфним нодусима (тзв. статус pT pN

према класификацији *TNM*) [25-27]. Наиме, без удаљених метастаза укупно петогодишње преживљавање болесника с карциномом колоректума јесте 53 посто, али је Дјукс доказао да је оно знатно различито када постоје инфилтрације лимфних нодуса (32 посто) или их нема (83 посто) [28, 29]. Данас су приближени системи за класификацију стадијума карцинома колоректума, посебно *TNM* и Дјуксов, што је приказано у табели 1 [30-33].

ТАБЕЛА 1. Упоредна табела најпознатијих класификација за одређивање стадијума туморске болести (однос директног локалног ширења тумора, метастаза у регионалним лимфним нодусима и удаљених метастаза).

	Мукоза	Субмукоза	Мишићни слој	Супсероза (mm) <1 <5 <15 >15	Други орган	Перфорација висцералног перитонеума	Метастазе у лимфним нодусима
Dukes	A			B			C1 C2
Astler-Coller	A	B1		B2		B3	-
	C1			C2			C3
0	Tis						N0
TNM I	T1 T2						N0
II				T3a, b, c, d	T4a	T4b	N0
III	Било који T						N1 N2
IV	Било који T, Било који N, M1 (стадијуми D по Dukes и Astler-Coller)						

Одређивање стадијума карцинома колоректума

Сви прогностички фактори се могу поделити у три категорије према степену доказане предиктивне вредности и последица су дугогодишњих бројних студија на великом броју болесника. То је прави пример концепта медицине засноване на доказима (*evidence-based*). Прогностички фактори су подељени на доказане, вероватне и могуће (Табела 2). Прогностичке категорије које подразумевају комбинацију више фактора заједно, од веће су прогностичке вредности у односу на факторе прогнозе употребљене појединачно. Стадијум болести, било да је одређен по Дјуксу, по *TNM* или некој другој класификацији, представља комбинацију два или више појединачних фактора (*stage grouping*), у првом реду дубине инфилтрације тумора (pT) и броја евентуално захваћених лимфних нодуса (pN), коме је накнадно додато и одређивање удаљених метастаза (pM , *Dukes' D*). У новијим верзијама класификације *TNM* стадијум болести одређује и постојање инвазије у васкуларни, лимфни (pL) и/или венски (pV) систем [34, 35].

Број позитивних лимфних нодуса (инфилтрисаних ћелијама тумора) и даље је најпоузданија одредница времена преживљавања, што је и основа за разликовање статуса pN_1 (до три позитивна налаза у лимфним нодусима) од статуса pN_2 (4 и више захваћених лимфних нодуса). Вероватноћа петогодишњег преживљавања болесника обрнуто корелише с бројем инфилтрисаних лимфних нодуса ћелијама тумора. Вероватноћа петогодишњег преживљавања болесника код којих су до 4 лимфна нодуса инфилтрисана малигним ћелијама износи 60 посто, док код болесника с 5 и више инфилтрисаних лимфних нодуса износи 25 посто. Вероватноћа петогодишњег преживљавања је свега 10 посто код болесника са 6 и више захваћених лимфних нодуса, а нула посто уколико је инфилтрисано преко 16 лимфних нодуса [28]. По Астлер-Колеровој класификацији, важан је само на-

лаз, а за Дјуксову класификацију и група захваћених лимфних нодуса односно издвајање тзв. апикалних лимфних нодуса (Дјуксов стадијум C_2). За класификацију *TNM* пресудан је број позитивних налаза у нодусима (до 3 и више од 3) с изузетком захватања спољашњих илијачних или заједничких илијачних лимфних нодуса (раније статус pN_3 , сада M_1) [27]. Стандард у одређивању класификације *TNM* захтева преглед најмање 12 лимфних нодуса [36]. Дубина инвазије, посебно изван црева, данас се сматра новим независним, прогностички значајним обележјем, независно од метастаза у лимфним жлездама [37]. Такође, перитуморска лимфоидна инфилтрација, која се сматра хистопатолошким одразом локалне перитуморске имуноинфламационе одбрамбене реакције организма, послужила је за израду нових прогностичких система (Цасова класификација). Венска инвазија и сателитски инфилтрати туморских нодуса у масном ткиву околине тумора (микроскопска дисеминација тумора) представљају основ установљавања нових прогностичких категорија [38–40].

ТАБЕЛА 2. Прогностички фактори колоректалног карцинома.

ДОКАЗАНИ	ВЕРОВАТНИ	МОГУЋИ
(Категорија I фактора) ¹	(Категорија IIa фактора)	(Категорија III фактора)
Најважнији, општеприхваћени	Хистопатолошки градус	Број позитивних налаза у лимфним нодусима
Стадијум <i>Ptnm</i> / <i>Dukes</i> ²	Удаљеност радијалне ресекционе линије од тумора	Анатомско место тумора
<i>R</i> (резидуална) категорија	ур <i>TNM</i> стадијум (после хемиотерапије)	Величина тумора
Други доказани фактори	(Категорија фактора IIb)	Макроскопски тип тумора
Васкуларна инвазија	Хистолошки / ћелијски тип тумора (посебно продукција муцина)	Дезмоплазија тумора
Преоперациони ниво <i>CEA</i>	<i>MSI-H/DCC</i> ³ генотип *	Ангиогенеза тумора *
Локална серозна / перитонеумска инфилтрација	Микрометастазе (<i>PCR/INH</i> ⁴) [*]	<i>DNA</i> плоидија *
	Конфигурација (тип инвазивности) границе тумора	Маркери пролиферације*
	Други вероватни фактори	Маркери диференцијације *
	Перфорација/опструкција тумора	Метастатски потенцијал *
	Лимфатична инвазија	Друге молекуларне/генске алтерације *
	Перинеумска инвазија	
	Микросателитски депозити	
	Мултиплост тумора	

¹ Доказани и вероватни фактори прогнозе сврстани су у категорије I, IIa и IIb (*Colorectal working group recommendations, College of American Pathologists Conference XXXV, 2000*).

² *CEA* = карциномембриони антиген, значајан је ниво у серуму већи од 5 *mg/dL*.

³ *MSI* = микросателитска нестабилност, ген *DCC* (*deleted in colon cancer*), тј. алелни губитак гена (губитак хетерозиготности) на хромозому 18q.

⁴ *PCR* = метод полимеразне ланчане реакције, *INH* = имунохистохемијски метод.

* Ови прогностички фактори захтевају нестандартне лабораторијске методе за демонстрацију, а њихова специфичност, сензитивност и клиничка употребљивост, иако признати, још увек су у фази испитивања.

но изучавање екстранодусних микроскопских депозита тумора показало је да њихова појава утиче неповољно на прогнозу, да се депозити величине до 3 *mm* сматрају за раширеност тумора (стадијум pT_3). Депозити величине 3 *mm* и већи депозити, као и метастазе у регионалним лимфним нодусима, односе се на стадијум $pN+$, а њихова појава изван поља ресекције представља статус R_1 система *TNM* [41].

У извештајима хистопатолога увек се наводи налаз васкуларне инвазије или њен изостанак. Међутим, прогностички значај постоји само ако је инвазија изван тумора и екстрамурална, јер условљава петогодишње преживљавање мањег броја болесника (вероватноћа петогодишњег преживљавања износи 72 посто када нема инвазије у вене, односно 35 посто када она постоји). Имајући у виду лош прогностички знак екстрамуралне инвазије у вене, препоручује се увођење адјувантне хемиотерапије овој групи болесника (као и у III стадијуму болести по систему *TNM*). Уколико постоји перинеурална инвазија и у лимфне токове, што представља вероватно негативни фактор прогнозе, клиничар мора посебно обратити пажњу на надгледање и контролисање болесника ове категорије. Болесник у III стадијуму с перинеуралним инвазијама а знатно је подложнији појави локалног рецидива тумора на месту анастомозе, а самим тим је и вероватнији да ће живети краће (вероватноћа петогодишњег преживљавања је 7 посто), у односу на болесника у истом стадијуму болести који је без перинеуралне инвазије (вероватноћа петогодишњег преживљавања је 35 посто) [42, 43].

Степен хистолошког малигнитета или степен диферентности тумора (популарни „хистолошки градус“) врло је важан и независан прогностички параметар. Иако се традиционално хистолошка диференцијација према организацији тубула дели на три степена (условно и четврти степен за анапластичне туморе), заправо је прогностички значајно само издвајање групе слабо диферентних тумора (градус три или четири). Код хистолошког типа тумора, посебно се као прогностички слабија издваја група тумора с (делимичним) стварањем муцина или с (делимичном) неуро-ендокрином или сквамозном диференцијацијом. Ова група је с изузетно лошом прогнозом када је упитању тип ћелија тзв. сигнет-ринг, што је по правилу повезано с дифузно-инфилтрационим или стенозантним макроскопским типом раста, прогностички такође неповољним [44, 45]. Улцеро-инфилтрациони типови макроскопског раста тумора прогностички су слабији у односу на вегетантне, а метастатско ширење је чешће (83 посто према 38 посто). Позиција самог тумора, посебно ректалних и сигмоидних карцинома испод перитонеумске рефлексје или у нивоу, лошије је прогнозе од других тумора [46, 47].

Појмови минималне резидуалне болести и молекуларној вишеј стадијума туморске болести („molecular up-staging“)

Одређивање стадијума тумора данас се знатно мења и модификује увођењем нових методологија, посебно

но молекуларних метода. Према концепту минималне резидуалне болести, дужност хирурга и патохистолога јесте упорно тражење, тј. откривање или искључивање микроскопских, минималних заосталих елемената тумора, што може променити одређен патохистолошки стадијум. То је посебно важно за разликовање стадијума болести Дјукс В од Дјукс С. Нови протоколи подразумевају екстензивни преглед, тј. претраживање околине тумора, и подразумевају велики број узорака и пресека у низу, евентуалну употребу имунохистохемијских и других метода тражења окултног микроскопског канцера [48]. Откривање окултних микрометастаза у масном ткиву и окултних метастаза у лимфним нодусима и костној сржи има прогностички утицај и обично се врши имуно-хистохемијским доказивањем цитокератин-позитивних ћелија или доказивањем неких других маркера тумора у узорцима методом полимеразаланчане реакције (PCR). Примери су употреба цитокератинског антигена *CK18* и висока специфичност интермедијарног филаментног протеина кератина 20 за метастазе карцинома, или доказивање генске експресије *K20* реверзно-транскрипционим методом полимеразаланчане реакције (RT-PCR) [49, 50].

Сличан пример је и налаз губитка алела – хетерозигота гена *DCC* на хромозому *18q*, специфичног молекуларног прогностичког фактора, који је такође независан од стадијума болести и по правилу обавезно селекционише болеснике као кандидате за системску хемиотерапију. Тиме се утиче на мењање стадијума туморске болести, тј. настаје прелажење из стадијума Дјукс А или Дјукс В у стадијуме Дјукс С или Дјукс D, што се назива молекуларни „up-staging“ [51–54]. Када су у питању други молекуларни маркери, примена у рутинској пракси засад је несигурна, а прогностичку вредност тек треба одредити. Овој категорији молекуларних маркера припадају маркери ангиогенезе тумора, односно густине неоваскуларизације као претпостављене мере инвазивности тумора и пермеације или инфилтрације у васкуларни систем, или маркери пролиферационе активности као параметри брзине прогресије тумора [55–64]. Илустрације ради, разлика у индексу нуклеарног антигена пролиферационих ћелија (PCNA) статистички је значајнија код карцинома с позитивним налазом у лимфним нодусима, у односу на карциноме с негативним налазом у лимфним нодусима. Други маркери, као што су *CD44V6*, познат и као маркер метастатског потенцијала, *p53* или *bcl-2*, као и велики број других испитиваних маркера, засад не дају конзистентне и применљиве резултате у рутинском раду као сигурнији прогностички фактори [65–70].

*Хемиотерапија прилађена болеснику
(предикција одговора тумора на лекове)*

Примена хемиотерапије доводи до регресије тумора у већем или мањем проценту лечених болесника. Такође, код неких болесника испољиће се нежељена дејства цитостатских лекова док код других то неће бити случај. Пре прве контроле ефекта лечења, лекар не може знати унапред коме ће болеснику лечење би-

ти од користи а коме неће. То значи да код многих болесника хемиотерапија неће довести до побољшања. Развојем молекуларне технологије отворено је поље истраживања молекуларних маркера чије испитивање пре терапије може указати да ли ће бити одговора на лечење или неће бити. Тако, амплификација гена за тимидилат-синтазу у тумору, ензима који је мета-флуоропиримидин А (група лекова за лечење карцинома колоректума), доводи до резистенције тумора на флуоропиримидине. Експресија тимидилат-синтазе може предсказати прогнозу лечења болесника односно трајање његовог преживљавања [71]. Анализе експресије гена за тимидилат-синтазу, тимидин-фосфорилазу и дихидропиримидин-дехидрогеназу, као и њихов међусобни однос, показују да ниски нивои експресије ових ензима корелишу с бољом хемиосензитивношћу и дужим временом преживљавања болесника с карциномом колоректума [72]. Амплификација гена за рецептор епидермног фактора раста постоји у већини тумора гастроинтестинумског тракта. Прекомерна аутокринна и паракрина стимулација раста путем епидермног фактора раста удружена је с лошом прогнозом, тј. краћим временом преживљавања болесника с метастатским карциномом колоректума [73]. Најновија истраживања у лечењу карцинома колоректума усмерена су ка лековима који спречавају пренос сигнала за раст ћелија тумора путем епидермног фактора раста: моноклоно антитело које се везује за екстрацелулни део рецептора (*mAb IMC-225*), као и нискомолекуларни инхибитор тирозин-киназе епидермног фактора раста (*Iressa, OSI-774*). Такође, постоје докази да инхибиција епидермног фактора раста, код болесника с карциномом колоректума позитивним на епидермни фактор раста, доводи до губитка резистенције ћелија тумора на иринотекан (ефикасан лек у лечењу карцинома колоректума) [74]. То значи да експресија епидермног фактора раста може играти значајну улогу у избору терапије код болесника с напредовалим карциномом колоректума.

У блиској будућности се очекује да ће бити могуће, на основу анализе молекуларних маркера, одредити ефикасну хемиотерапију за сваког болесника посебно.

Да ли је могуће излечити метастатску болест?
Прогноза болесника код кога се развију метастазе карцинома колоректума лоша је. Просечно време преживљавања ове групе болесника под хемиотерапијом је између 12 и 24 месеца [75, 76]. Напредак у новим методима ресекције метастаза у јетри (уколико су оне солитарне, малобројне, унилобарне, мање од 3 cm у пречнику и с чистим ресекционим маргинама за више од 1 cm) подигао је вероватноћу двогодишњег преживљавања ове групе болесника од 43 посто на 79 посто. Међутим, и даље мали проценат болесника међу свим болесницима с метастазама у јетри задовољава мерила ресектабилности метастаза. Резултати две студије су показали да је и у групи иницијално нересектабилних метастаза у јетри могуће постићи дуготрајно преживљавање, уколико се при-

мени комбиновани приступ „неoadјувантна-хемиотерапија-плус-хирургија“. У првој студији [77], код 330 болесника с иницијално нересектабилним метастазама у јетри примењена је хемиотерапија. После хемиотерапије код 53 болесника метастазе су својом регресијом задовољиле мерила ресектабилности. Петогодишње преживљавање ове групе болесника износило је 40 посто. У другој студији [78], после примене хемиотерапије код 151 болесника с иницијално нересектабилним метастазама у јетри, 59 посто је могло бити оперисано. Њихово просечно време преживљавања износило је 24 месеца. Из групе болесника који су после хемиотерапије могли бити оперисани, 28 посто је достигло петогодишње преживљавање.

У току су велике рандомизоване студије група међународних истраживача које треба дефинитивно да потврде да је савремена онкологија данас достигла до пре пар година невероватан успех – могућност лечења метастатског карцинома колоректума.

ЛИТЕРАТУРА

- Brach MA, Herrmann F. Molecular biology of cancer. In: Textbook of medical oncology. Ed. by Cavalli F, Hansen NH, Kaye SB. London, Martin Dunitz Ltd, 1997;19-24.
- Bufalari A, Boselli C, Giustozzi G, Moggi L. Locally advanced rectal cancer: a multivariate analysis of outcome risk factors. *J Surg Oncol* 2000;74::2-10.
- Brown G, Radcliffe A, Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer. *Lancet* 2001; 357:495-496
- McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on post-operative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991;357:1501-1505
- Hermanek PJR, Wiebelth H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer; result of the colorectal cancer study group. *Chirurgia* 1994; 65:285-297
- Hermanek PJR, Mansmann U, Staimmer D, Riedl S, Hermanek P. The German experiences: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol North Am* 2000;9:33-49
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982;69:613-616
- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Morgan BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. Stockholm colorectal cancer study group, Basingstoke Bowel Cancer research project. *Lancet* 2000; 356:93-96
- Dahlberg M, Pahlman L, Bergstrom R, Glimelius B. Improved survival in patients with rectal cancer: a population based register study. *Br J Surg* 1998;85:515-520
- Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999;86:379-384
- Heald RJ, Brendan JM, Moran MCh, Roger DH, Rosmary Sexton, Mac Farlane JK. Rectal Cancer. The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-899.
- Krivokapić Z, Barišić G, Marković V, et al. Long term results after low anterior stapled anastomosis. *Acta Chir Jugoslavica* 2000;1:33-36.
- Bernick PE, Wong WD. Staging: What Makes Sense? Can the Pathologist Help? *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9:703-720
- Jass JR. Future role of the pathologist in reporting colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:688-93
- Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1112-1115
- Onodera H, Maetani S, Kawamoto K, Kan S, Kondo S, Imamura M. Pathologic significance of tumor progression in locally recurrent rectal cancer: different nature from primary cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:775-781
- Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, van de Velde CJ, van Krieken JH. Pathology data in the central databases of multicenter randomized trials need to be based on pathology reports and controlled by trained quality managers. *J Clin Oncol* 2000; 18:1771-9
- Birbeck KF, Macklin CP, Dixon MF, et al. Circumferential margin status in rectal cancer. Variation depending on surgeon an relationship to local recurrence. *Dis Colon Rectum* 1997; 42:A8
- Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1016-25
- Bull AD, Biffin AH, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ, Williams GT. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *J Clin Pathol* 1997; 50:138-142
- Jass JR and Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1987;40:1016-1023
- Micev M, Cosic-Micev M, Todorovic V. Postoperative pathological examination of colorectal cancer. *Acta Chirurgica Jugoslavica* 2000; XLVII Suppl.1: 67-76
- Vecchio FM. The pathologist's role in the diagnosis and therapy of rectal cancer. *Rays* 1995; 20:15-20
- Hermanek P. What's new in TNM? *Path Res Pract.* 1994; 190:97-102
- Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes Through Jass. Pathological Prognostic Indicators in Rectal Cancer. *Hum Pathol.*1994; 25:498-505
- Sobin LH, Wittekind Ch, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed. New York. Wiley, 1997
- Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. TNM Supplement. A commentary on uniform use. New York, NY. Springer-Verlag NY Inc; 1993
- Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT. Malignant epithelial tumours. In Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, 1990; pp. 597-629
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Epithelial tumours and tumour-like conditions. In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, Ed. Whitehead R. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1995;863-892
- Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Rilke FO. Carcinomas and Other Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine. In: Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text. Raven Press, New York, 1999;909-1076
- Markel SF, Hirsch SD. Synoptic surgical pathology reporting. *Hum Pathol.* 1991; 22:807-810
- Compton CC, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH and Bowman HE. Updated Protocol for the Examination of Specimens Removed from Patients with Colorectal Carcinoma. A Basis for Checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:1247-1254
- Quirke P, and Shepherd N. Guidance Notes on Pathological Assessment and Reporting. In: Handbook for the Clinico-Pathological Assessment and Staging of Colorectal Cancer, 2nd ed, United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research Colorectal Cancer Subcommittee (eds.), 1997;13-19
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. A. Clinicopathological Findings. First English Edition. Kanehara and Co., Ltd., Tokyo, 1997;4-21
- Micev M, Cosic-Micev M, Krivokapic Z, Markovic V, Popovic M. New prognostic factors and categories for colorectal carcinoma. Correlation to the standard staging criteria. *Acta Chirurgica Jugoslavica* 1998;2:61-68
- Hermanek P. What can the pathologist tell the surgeon about rectal cancer resection? In: Scholfield JH(ed.). Colorectal cancer, Blackwell Science, Oxford, 2000;80-90
- Quirke P, Scott N. The pathologist's role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am.* 1992;2:1-17
- Halvorsen TB, Seim B. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:162-6
- Talbot IC, Richie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg.* 1980;67:439-42
- Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-Like Lymphoid Reaction on Staging of Right-Sided Colon Cancer. Results of Multivariate Analysis. *Hum Pathol.* 1995;26:31-38
- Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of Extranodal Microscopic Foci Discontinuous with Primary Lesion in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:55-61
- Quirke P, Durdy P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet.* 1986;2:996-999
- Benoist S, Panis Y, Martella L, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Local excision of rectal cancer for cure: should we always regard rigid pathologic criteria? *Hepatogastroenterol.* 1998;45:1546-51
- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1995;48:849-55
- Scott N, Jackson P, al-Jaber T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-3
- Emslie J, Beart R, Mohiuddin M, Marks G. Use of rectal cancer position as a prognostic indicator. *Am Surg* 1998;64:958-61
- Paraf F, Jothy S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1222-1226

48. Merrie AEH, Yun K, Rij AM, McCall JL. Detection and significance of minimal residual disease in colorectal cancer. *Histol Histopathol* 1999; 14:561-569
49. Lindemann F, Tannergard P, Werelius B, Nordenskjold M. Prognostic significance of micrometastatic tumor cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992;340:685-689
50. Gunn J, McCall JL, Kankatsu Y, Wright PA. Detection of Micrometastasis in Colorectal Cancer Patients by K19 and K20 Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *Lab Invest.* 1996;75:611-616
51. Grogan L, Behan KA, Johnston PG. Recent advances in the biology of colorectal cancer. *Histol Histopathol* 1996;11:807-820
52. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, Stewart PJ. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:3-10
53. Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, Badham DP, Higgins B. Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology* 2000;36:439-42
54. Yamamoto Y, Takahashi K, Yasuno M, Sakoma T, Mori T. Clinicopathological characteristics of skipping lymph node metastases in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:378-82
55. Maitra A, Molberg K, Albores-Saavedra J, Lindberg G. Loss of Dpc4 Expression in Colonic Adenocarcinomas Correlates with the Presence of Metastatic Disease. *Am J Pathol* 2000;157:1105-1111
56. Jass JR, Young J, Leggett BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathol* 2000;37:295-301
57. Carpelan-Holstrom M, Haglund C, Lundin J, Jarvinen H, Roberts P. Pre-operative levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156-61
58. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Saku M, Sugimachi KAD. Immunohistochemical expression of sialyl Tn and sialyl Lewis(a) antigens in stromal tissue correlates with peritoneal dissemination in stage IV human gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:168-175
59. Hiraga Y, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F, Kohno NAD. Immunoreactive MUC1 expression at the deepest invasive portion correlates with prognosis of colorectal cancer. *Oncology* 1998;55:307-319
60. Murray GI, Duncan ME, O'Neil P, Melvin WT, Fothergill JEAD. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Nat Med* 1996;2:461-462
61. Bos JL, Tearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, Vogelstein B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-297
62. Bos JL. p21ras. An Oncoprotein Functioning in Growth Factor-induced Signal Transduction. *Eur J Cancer* 1995;31A:1051-1054
63. Živanović M, Miličević Z, Škaro-Milić A, Spasić P, Petrović M, Bogojević D, Micev M, Todorović V. Heat shock proteins in human colorectal cancer. *International Congress of Stress, 1-5 July 1997, Budapest, Hungary, Abstracts.P98, p.36, 1997*
64. Miličević Z, Škaro-Milić A, Spasić P, Petrović M, Bogojević D, Micev M, Todorović V, Živanović M. Expression and roles of heat shock proteins in human colorectal cancers. *Pathol Res Prac* 1997;193:394
65. MacDonald NJ, De La Rosa A, Steeg PS. The Potential Roles of nm23 in Cancer Metastasis and Cellular Differentiation. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1096-1100
66. Furuta K, Zahurak M, Goodman SN, Hamilton SR, August JT. CD 44 expression in the stromal matrix of colorectal cancer. Association with prognosis. *Clin Cancer Res* 1998;4:21-29
67. Willett CG, Warland G, Cheek R, Coen J, Efid J, Shellito PC, Compton CC. Proliferating cell nuclear antigen and mitotic activity in rectal cancer: predictor of response to preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1994;12:679-82
68. Spitz FR, Giacco GG, Hess K, Larry L, Rich TA, Janjan N, Cleary KR, Skibber JM. p53 immunohistochemical staining predicts residual disease after chemoradiation in patients with high-risk rectal cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1685-90
69. Kato M, Saji S, Tsuya H, Miya K, Fukada D, Umemoto T, Kunieda K, Takao H, Sugiyama Y, Tsuji K, Sato M. Clinical study of the relationship between cytological behaviour and postoperative prognosis in colorectal cancer cases with special reference to nuclear DNA content and nucleolar organizer regions. *J Surg Oncol* 1997;64:36-41
70. Elsaleh H, Robbins P, Joseph D. Can p53 alterations be used to predict tumour response to pre-operative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:239-244
71. Diasio R, Johnson M. The role of pharmacogenetics and pharmacogenomics in cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. *Pharmacology* 2000;61:199-203
72. Salonga D, Danenberg K, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidilate synthase and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322-1327
73. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene.* 2000;19:6550-6565
74. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstract 7
75. Popov I, Jelić S, Radosavljević D, Nikolić-Tomašević Z. Hemoterapija karcinoma kolorektuma. *Srp Arh Celok Lek* 1998;126 (11-12): 506-511
76. Popov I, Jezdic S, Jelic S. Time of disease control (TDC) in patients with advanced colorectal cancer (ACRC): comparison of Mayo regimen plus three different second-line chemotherapy regimens in sequential pattern of application. *Proc 12th Intern Congress on Anticancer Treatment, Paris - France 2002;155*
77. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224(4):509-520
78. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusion chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10(6):663-669

MARJAN MICEV
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 6
Tel.: 011/3615649