

Egy csapatmunka sikere: előrehaladott stádiumú rectum carcinoma kórisméje és személyre szabott kezelése - esetbemutató

Fülöp Zsolt Zoltán^{1, 2}, ifj. Bara Tivadar¹, Sárdi Kálmán¹, Simu Patricia³, Drágus Emőke⁴, Fülöp Réka Linda⁵, Jung János²

¹Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, II. sz. Sebészeti Tanszék

²Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Patológiai Tanszék

³Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Radiológiai Tanszék

⁴Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Kórház, Urológiai Klinika

⁵Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem

AUTHOR AFFILIATION

¹2nd Surgery Department, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, România

²Pathology Department, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, România

³Radiology Department, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, România

⁴Urology Clinic, Clinical County Hospital Târgu Mureș

⁵University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, România

CORRESPONDING AUTHOR

Bara Tivadar Jr

Institution, Department:

2nd Surgery Department, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, România

Postal address (international):

Târgu Mureș 540136, Gheorghe Marinescu street, No.50, România
Email: barativadar@yahoo.com

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0012

Success of teamwork: diagnosis and personalized treatment of advanced rectal carcinoma - case presentation

ABSTRACT

Background: Finding the appropriate treatment for advanced rectal cancer patients represents a challenge for surgeons. Determining the right diagnosis and the proper treatment requires multidisciplinary collaboration. Our aim is to present a case with advanced stage rectum cancer, who received successful multidisciplinary treatment.

Material and method: A prospective multidisciplinary research is being conducted at our Department from 2018 within which patients with malignant rectal cancer are examined. Patients' treatment is realized by the same multidisciplinary team. The patient's preoperative investigations included MRI and a lymph node map designated by radiologists.

Results: In case of a 60-year-old patient the preoperative MRI showed a stenotic formation in the middle level of the rectum that penetrated the seminal vesicle. During surgery, we found a 10x10 cm stenotic, perforated rectal cancer, which penetrated the bladder, seminal vesicle, prostate and sacrum, respectively a metastatic lesion in the livers 8th segment. During surgery R2 recto-sigmoid resection was performed with colostomy. The patient was mobilized on the first postoperative day and bowel movements were regained on the second day. The patient left the hospital on the eighth postoperative day.

Conclusions: Adequate treatment of patients with advanced rectal cancer can be achieved only through multidisciplinary co-operation. Preoperative radiological examinations are mandatory. A map representing the positive colorectal lymph nodes, implemented by the radiologists, can significantly help the surgeons and pathologists.

Keywords: rectum, cancer, surgical treatment, case presentation

KIVONAT

Bevezetés: Az előrehaladott malignus rectum daganattal rendelkező betegek megfelelő kezelése kihívást jelent a sebészek számára. A helyes kór-

isme és az ideális kezelés meghatározása multidiszciplináris együttműködést igényel. Célkitűzésünk egy előrehaladott stádiumú rectum carcinomával rendelkező beteg sikeres multidiszciplináris kezelésének bemutatása.

Anyag és módszer: Prospektív multidiszciplináris kutatást végzünk klinikánkon 2018-tól kezdődően, vizsgálva a malignus rectum daganattal beutalt betegeket. Az esetek kezelését minden esetben ugyanazon multidiszciplináris csapat végzi. A bemutatott beteg preoperatív vizsgálata magába foglalt egy MR képalkotó vizsgálatot, valamint egy radiológusok által megjelölt nyirokcsomó térképet.

Eredmények: Egy 60 éves férfi beteg esetében a preoperatív MR vizsgálat a rectum közepes szintjén egy sztenotizáló képződményt mutatott amely penetrált az ondóhólyagba. Műtét során egy 10x10 cm-es sztenotizáló, perforált, valamint a húgyhólyagba, ondóhólyagba, prosztatába és a keresztcsontba penetráló rectum daganattal szembesül-

tünk, illetve a máj VIII-as szegmensének szintjén áttétet találtunk. A műtét során R2-es recto-sigmoidális Hartmann típusú rezekciót végeztünk, baloldali colostomával. A beteg műtét utáni első nap mobilizáltuk, valamint a második nap a bélmozgások újraindulását észleltük. A beteg a műtéti beavatkozás utáni nyolcadik napon hagyta el a kórházat jó általános állapotban.

Következtetés: Az előrehaladott rectum daganattal jelentkező betegek megfelelő kezelését csak multidiszciplináris együttműködés alapján lehet megvalósítani. A kezelés megkezdése előtti képalkotó vizsgálatok elvégzése kötelező. A sebészek és a patológusok munkáját nagymértékben segíti a nyirokcsomók megjelölése a radiológusok által, egy colorectális nyirokcsomókat ábrázoló térképen.

Kulcsszavak: rectum, malignus daganat, sebészi kezelés, esetbemutatás

Bevezetés

A colorectalis (CR) rosszindulatú daganatok a leggyakoribb malignus elváltozások közé sorolhatók. A férfiak esetében a harmadik, míg nők esetében a második leggyakoribb daganattípust képezik [1]. Az elhalálozási arányokat tekintve a második helyen állnak, nemtől függetlenül [2, 3]. Saját adataink alapján a rectum daganatok megjelenéséhez kötött átlagéletkor a férfiak és nők esetében egyaránt 66 év [4]. A rizikótényezőket tekintve fontosak a családi kórelőzményben szereplő CR daganatok, familiáris adenomatosis polipózis (FAP), hereditér polip nélküli CR carcinomák (HPNCC), MUTYH-asszociált polipózis (MAP), K-ras és p53 gén mutációi [5, 6, 7]. A „gold standard” vizsgálatot az MR képezi, lehetőséget adva a daganat pontos stádiumba való sorolására. A rectalis daganatok kezelése a stadializálástól stádiumtól függ: a távoli áttétet nem mutató esetekben, ha cT1, G1-2, cN0, akkor lokális excízió ajánlott, ha viszont cT1, G3-4/cT2, cN0 stádium van jelen, akkor totális mesorectalis excízió (TME) a javallott eljárás. Ugyanebben az esetben, ha pN+, akkor adjuváns radio-kemoterápia végzendő. A cT3, cN0/cT1-3, cN+ esetekben neoadjuváns radio-kemoterápia, vagy 5x5 Gy radioterápia, TME és adjuváns kemoterápia az ajánlott kezelési stratégia. A cT4 esetekben nőgyógyászati/urologiai vizsgálat előzi meg az előbb leírt kezelési stratégiát. A metasztatikus esetekben az onkológiai kezelés marad az elsődleges eljárás [8]. Ezen esetbemutatás célja egy előrehaladott T4-es stádiumban levő malignus rectum daganattal rendelkező beteg sikeres multidiszciplináris kezelésének az ismertetése.

Anyag és módszer

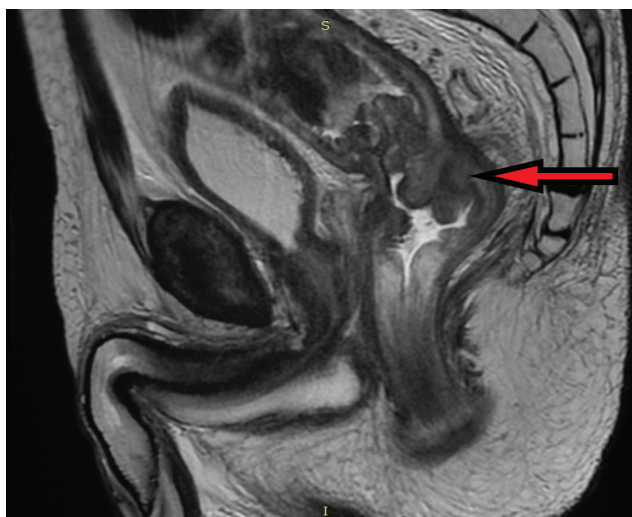
Prospektív multidiszciplináris kutatást végzünk klinikánkon, 2018-tól beutalt malignus rectum daganattal rendelkező betegeken. A kutatásba való felvételi kritériumok a következők: malignus rectum daganat, preoperatív MR képalkotó vizsgálatot rendelkező, 18 évet betöltött betegek. A műtéti kezelést minden esetben ugyanazon sebészi csapat végzi. Antibiotikum profilaxisra második generációs cefalosporinokat, valamint tromboembólia megelőzésére alacsony molekulásúlyú heparint alkalmazunk. A hosszútávú utánpótlás telefonos kapcsolaton keresztül valósul meg. Minden beteg esetében POSSUM értéket határozzuk meg, a morbiditási és mortalitási rizikó felmérése érdekében. A folyamatban levő csapatmunkára alapozott kutatás egyik alanyának az esetét mutatjuk be, akinek műtétjére 2019 februárjában került sor, miután onkológiai kezelésben részesült.

Etikai eljárások

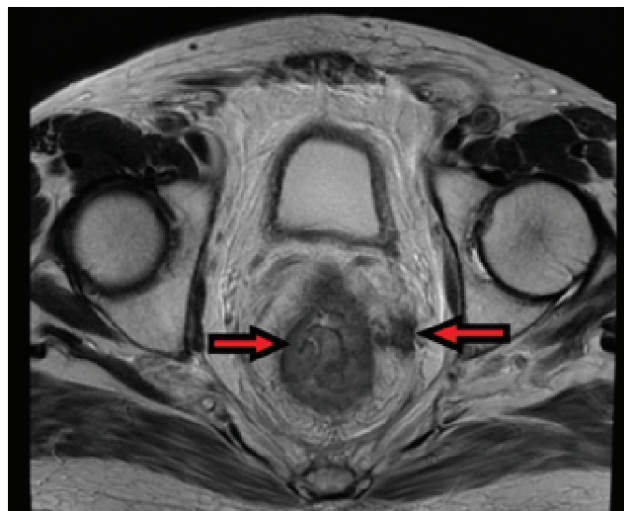
A beteg aláírta a kórház által rendelkezésre bocsátott beleegyező nyilatkozatot a műtéttel, kutatással, adatok feldolgozásával és közlésével, illetve fényképezéssel kapcsolatosan. A Marosvásárhelyi Sürgősségi Megyei Klinikai Kórház etikai bizottsága jóváhagyta ezen kutatás végrehajtását.

Esetbemutató

60 éves férfi beteg 2017 szeptemberében jelentkezett először a Gastroenterológia osztályon, a következő panaszokkal: hypogastriumban jelentkező fájdalom, hányinger, hányás, bélmotilitási zavarok és rectorrhagia. A hasi ultrahang nem mutatott rendellenes elváltozásokat. Rectoscopia alkalmával leírásra került egy protrusív, sztenotizáló, térfoglaló elváltozás. A biopszia hisztopatológiai eredménye invazív, tubularis rectalis adenocarcinomát igazolt. Egy hónappal később az MR felvétel a középső rectum szintjén egy exophyticus, diffúz, körkörös, nem sztenotizáló megvastagodást mutatott és négy kóros nyirokcsomót az aortabifurkáció szintjén, amelyek legnagyobb átmérője 9 mm volt. A mesorectalis zsírszövetet és fasciát bal oldalon infiltrálta a daganat, melyben több, centiméter nagyságú nyirokcsomó mutatkozott, valamint érintette a vesicula seminalis körüli zsírszövetet is. A harántremese szintjén dolico-colont írtak le. Mellkasi röntgenfelvételen többszörös 1 és 3,5 cm közötti másodlagos elváltozásokat figyeltek meg a tüdő szintjén. Ezen kórismét megerősítette az egy hónappal később végzett mellkasi CT vizsgálat, amely a jobb felső és alsó tüdőlebenyben mutatott másodlagos elváltozásokat és centiméter nagyságú nyirokcsomókat a mediastinum és a jobb hilus szintjén. A beteget az onkológiai osztályra irányították, ahol egy elsővonalbeli kemoterápia mel-

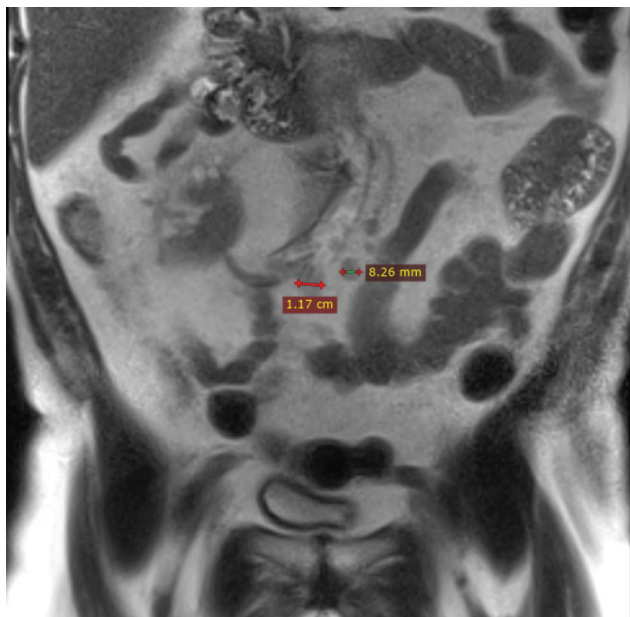


1. ábra. MR vizsgálat, sagittális metszet T2 súlyozásban (FRFSE - Fast Recovery Fast-Spin Echo) - előtérbe helyezi a vegetatív daganatos képződmény körkörös kiterjedését a középső rectum szintjén, a keresztcsont előtti mesorectalis zsírszövet inváziójával.

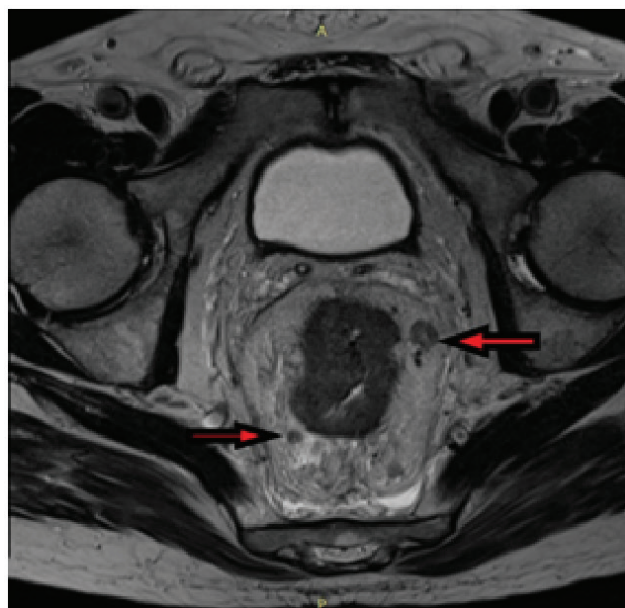


2. ábra. Rectalis MR vizsgálat, axiális metszet T2 súlyozásban (PROPELLER) - előtérbe helyezi a rectalis vegetatív daganatos képződmény körkörös kiterjedését, amely érinti a mesorectalis zsírszövetet, a mezorektális fascia inváziójával (12-2 óra között); továbbá megfigyelhető egy tüskézett körvonalú, infiltratív, térfoglaló képződmény a mesorectalis zsírban, amely érinti a mesorectalis fasciát (3 óránál).

lett döntöttek, így 8 ciklus CapeOX-ot kapott, amelyhez három hónappal később bevacizumabumot társítottak. A daganat all RAS státuszán belül wild type-nak felelt meg. 2018 májusában rectorrhagiák jelentkeztek. 2018 júniusában radioterápiás kezelésnek vetik alá a beteget, célózva a rectum és a mesorectum környékét. A sugárterápia 25 frakció/50 Gy összdózisban valósult meg, valamint capecitabin kemoterápiás kezeléssel társították, növelvén a radioszenszibilizációt. 2018 októberében végzett thoraco-abdominalis CT a tüdő szintjén többszörös, bilaterális nodularis elváltozásokat írt le. A hisztopatológiai eredményt, az all RAS státuszt és a daganat stádiumát figyelembe véve, újabb kemoterápiás kezelést indítottak el cetuximabbal és irinotecannal. A cetuximab harmad fokú allergiás reakciót váltott ki a páciensnél, amelyet kortikoterápiával kezeltek. A továbbiakban 150 mg-os irinotecan monoterápiában részesült. A beteg a kemoterápiás kezelést követően 2019 februárjában jelentkezett klinikánkon. A beutalás napján végzett MR vizsgálat kimutatott egy 46 mm hosszán terjedő térfoglaló képződményt, amely falmegvastagodást okozott a rectum középső szintjén és érintette a mesorectalis fasciát és zsírszövetet, amelyben két egyenletlen, tüskézett felszínű képződmény volt látható, amelyek méretei: 6/5 mm és 20/7 mm (LL/CC) (1., 2. ábra). A vesicula seminalis zsírszövetének invázi-



3. ábra. Hasüregi MR vizsgálat, koronális metszet T2 súlyozásban (HASTE) – 1.17 cm-es és 8.26 mm-es patológiás nyirokcsomók a 252-es csoportban, az alsó mesenterialis verőér körül.



4. ábra. MR vizsgálat, axiális metszet T2 súlyozásban (FRFSE - Fast Recovery Fast-Spin Echo) – a rectum szintjén levő vegetatív, körkörös elhelyezkedő daganatos képződmény, a mesorectalis fascia érintettsége nélkül. Patológiás nyirokcsomók láthatók a mesorectalis zsírszövetben.

óját is megfigyelték. A 2017-ben készült neoadjuváns terápia előtti MR felvétel is újra kielemezték (3. 4. ábra). Ennek alapján leírtak 17 nyirokcsomót a középső 251-es nyirokcsomó csoportban, 9 nyirokcsomót a felső 251-es csoportban és 4 nyirokcsomót a 252-es csoportban, az alsó mesenterialis verőér körül. A képalkotó vizsgálat által meghatározott daganat stádiuma T4bN2bM1b volt. A neoadjuváns kezelést követően a nyirokcsomó érintettségét az MR vizsgálat nem erősítette meg, ami a stádium prognosztikus jelentőség nélküli ártértekelését vonta maga után (T4bN0M1b). A POSSUM morbiditási értéke 8,5%, valamint a mortalitási értéke 1,6% volt. Egy nappal a beutalást követően műtéti beavatkozásra került sor. A hasüreg vizsgálata során egy kitágult vastagbéllel és egy 10x10 cm-es sztenotizáló, perforált, valamint a húgyhólyagba, ondóhólyagba, prosztatába és keresztcsontba penetráló rectum daganattal szembesültünk. (5. ábra) A máj VIII-as szegmensének szintjén és a gyomor hátsó falán áttéteket találtunk. A műtét során R2-es rectosigmoidalis reszekciót végeztünk, baloldali colostomával, továbbá eltávolítottuk a gyomor hátsó falán található áttétet. A műtét alatt a beteg összesen 300 ml vért vesztett. A beteget műtét utáni első nap mobilizáltuk, valamint a második nap újraindultak a bélmozgások. A beteg a műtéti beavatkozás utáni nyolcadik napon hagyta el a kórházat jó általános állapotban. A hisztopatológiai lelet egy közepesen differenciált adenocarcinomát írt le, amely epithelialis

molekuláris altípushoz sorolható és stabil mikroszatellita státusszal rendelkezik. A daganat infiltrálta a teljes rectum falat, meghaladta az adeventitiát, magas bimbózási fokozatot (G3/b3), valamint perineuralis (n1) és vascularis (V1) inváziót mutatott. A 12 eltávolított regionális nyirokcsomóban nem írtak le áttétet (L0). Habár makroszkóposan a disztális reszekciós szél a daganattól 20 mm-re került, ez tumorinfiltrált volt (R1). A mesorectum excíziója inkomplett volt. A daganat stádiuma pT4aN0M1L0V1n1R1b3, Dukes-MAC B2. Az immunhisztokémiát tekintve a daganatsejtek pozitív reakciót mutattak E-cadherin, β -catenin, CD44, Maspin, MLH1, MSH2, PMS2 és MSH6 immunmarkerekre. A gyomorfall szintjén levő képződmény egy benignus mezenchymalis



5. ábra. A disztális szinten sztenotizáló daganat makroszkópos megjelenése.

daganatnak bizonyult. A daganat molekuláris vizsgálata során a BRAF és KRAS gének nem mutattak mutációt. Nyolc hónappal a műtéti beavatkozást követően telefonon keresztül léptünk kapcsolatba a beteggel, aki jó általános állapotról számolt be. A kezelés folytatása céljából adjuváns kezelésben részesült. A műtét utáni kemoterápiás kezelés 6 ciklus CapeOX adagolásából állt, valamint ehhez bevacizumabumot társítottak. A kemoterápiás kezelés alatt allergiás reakció jött létre. Az adjuváns kezelés befejeztével 2019 szeptemberében kontroll CT készült, amely tüdő és máj áttéteket igazolt. A beteg kezelését illetően további adjuváns kezelést terveznek.

Megbeszélés

A rectalis daganatok esetében multidiszciplináris ellátás szükséges. Klinikánkon radiológusokból, sebészekből, patológusokból és egy genetikusból álló multidiszciplináris csapat dolgozik. Minden rectum daganattal rendelkező beteget MR vizsgálatra küldünk, illetve ha egy beteg már rendelkezik előzetes MR vizsgálattal, akkor eljuttatjuk a felvételt a multidiszciplináris csapat radiológusaihoz kielemezés céljából. A radiológusok megállapítják a daganatok stádiumát és egy colorectalis nyirokcsomó térképen megjelölik a kóros nyirokcsomókat tartalmazó csoportokat, majd továbbítják ezeket a sebészeknek és patológusoknak. Műtét alatt a rectum falába metilénkék-et injektálunk annak érdekében, hogy a nyirokcsomók megfestődjenek és láthatóak legyenek a sebészek és patológusok számára. Az National Comprehensive Cancer Network (NCCN) jelenlegi megállapítása szerint legalább 12 nyirokcsomó eltávolítása szükséges ahhoz, hogy megfelelően meg lehessen állapítani a daganatok stádiumát, valamint az eltávolított nyirokcsomók magasabb száma növelheti a hosszú távú túlélést [9, 10]. Egyes szerzők szerint 12 nyirokcsomó eltávolítása megkérdőjelezi egy pontos diagnózis felállításának lehetőségét és 14, illetve 15 nyirokcsomó eltávolítását javallják [11, 12]. A neoadjuváns kemo- és radioterápiát követően nehéz begyűjteni 12 nyirokcsomót [9], viszont az előre megjelölt nyirokcsomó térképnek köszönhetően ez nem jelent gondot. Az eltávolított specimen már műtét alatt elküldjük a patológiai tanszékre molekuláris biológiai vizsgálatra, ahol a KRAS és BRAF gének mutációit figyelik. Egy nagy kiterjedésű prospektív tanulmány szerint a BRAF mutáció jelenléte cetuximab nélküli kezelésben részesült betegek esetében alacsony öt éves túlélést mutat [13]. Esetünkben a páciens

allergiás reakciója miatt leállították a preoperatív cetuximab kezelést, viszont műtét után bebizonyosodott, hogy nem volt jelen a BRAF gén mutációja. Egy másik tanulmány alátámasztja, hogy a KRAS és BRAF gének mutációja sok esetben áttétekre enged következtetni, valamint pontosítja, hogy a BRAF mutációk legtöbb esetben primer daganatoknál fordulnak elő, míg a KRAS mutációk előfordulása a metasztatikus szövetben nagyobb [14]. A patológiai feldolgozás során megvizsgálják többek közt a nyirokcsomókat és meghatározzák a daganat stádiumát, majd az eredményeket összehasonlítják a radiológiai lelettel. Stabil mikroszatellita státusz esetében a beteg gyengébb prognózist mutat betegségmentes túlélést és teljes túlélést illetően [15]. Az immunhisztokémiával kapcsolatban megállapították, hogy a β -catenin statisztikailag összefüggésben van a gyenge túléléssel, és független kedvezőtlen prognosztikai faktorként szerepel [16]. A rectum daganat esetében a stádium növekedésével az 5 éves túlélés drasztikusan csökken: I. stádium esetében >90%, II. stádium 70-85%, III. stádium 25-80% és IV. stádiumnál ez az érték <10% [17]. A sebészi kezelés során a lokális recidíva megjelenésének valószínűsége minimális, abban az esetben, ha az 5 cm-es proximális reszekciós szél szövettanilag tumormentes. Disztálisan a totális mesorectalis excízió esetén 2 cm a betartandó határ, ha pedig a daganat a mesorectalis szélnél, vagy az alatt helyezkedik el, akkor 1 cm az elfogadott. Az anorectalis záróizom megtartása akkor ajánlott, ha biztosítani lehet az 1 cm-es negatív disztális reszekciós szélt [5]. A preoperatív képalkotó vizsgálatokra alapozva, illetve figyelembe véve előzetes biopsziák szövettani eredményét, műtét előtt a kezelőorvos neoadjuváns onkológiai kezelés mellett dönthet, valamint műtétet követően a szövettani eredmény függvényében adjuváns onkológiai kezelés válhat szükségessé. A neoadjuváns kezelés ajánlott helyileg kiterjedt, a rectum középső és disztális részén levő daganatok esetében, főleg ha ez T4-es stádiumú és nyirokcsomó áttétek vannak jelen [5]. Kétféle kezelést alkalmaznak erre a célra: SCRT (short-course radiotherapy) és LCCRT (long-course chemoradiotherapy). Az első esetében a páciens 5 Gy adagot kap 5 napon keresztül, a másodikonál 1,8 Gy adagot adnak 5-6 héten keresztül, 50,4 Gy összdózisban, 5-fluorouracil alapú kemoterápia mellett. A neoadjuváns terápiát követően a sebészi reszekciót 8-12 hét után lehet elvégezni [5, 18].

Következtetések

Az előrehaladott rectum daganattal rendelkező betegek megfelelő kezelésének biztosítása csak multidiszciplináris együttműködés révén valósulhat meg. A kezelés megkezdése előtt kötelező MR képalkotó vizsgálatot végezni. Egy colorectalis nyirokcsomókat ábrázoló térkép alkalmazása kifejezett segítséget nyújt úgy a sebészeknek, mint a patológusoknak.

Köszönetnyilvánítás

A jelen munkát az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának 2018-as kutatási ösztöndíj programja támogatta (szerződés szám: 299/2018).

Rövidítések

BRAF = b-viral oncogene homolog B1

CR = colorectalis

FAP = familiáris adenomatosus

HPNCC = hereditér polip nélküli colorectalis carcinomák

KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LCCRT = long-course chemoradiotherapy

MAP = MUTYH-asszociált polipózis

MR = mágneses rezonancia

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

SCRT = short-course radiotherapy

TME = totális mesorectalis excízió

Irodalom

- Liu L, Zhu K, Yu W, Zhang S, Teng G, Guo J. Detection Rate, Anatomic Sites, and Pathologic Types of Colorectal Cancer During Colonoscopy Procedures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017; 27(5):394-399.
- Shen F, Cui J, Cai K, Pan H, Bu H, Yu F. Prognostic accuracy of different lymph node staging systems in rectal adenocarcinoma with or without preoperative radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 1;48(7):625-632.
- Bochis OV, Fekete Z, Vlad C, Fetica B, Leucuta DC, Busuioc CI, Irimie A. The importance of a multidisciplinary team in rectal cancer management. *Clujul Med.* 2017; 90(3):279-285.
- Fulop ZZ, Gurzu S, Bara T, Dragus E, Bara T Jr, Voidazan S, Baniás L, Jung I. Lymph node ratio, an independent prognostic factor for patients with stage II-III rectal carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2019; 215(6):152384.
- Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran.* 2015; 29: 171.
- Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer.* 2004; 20;108(3):433-42.
- Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 15;156(10):703-9.
- Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep*2014, 6:108.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 3.2018, National Comprehensive Cancer Network, 2018.
- Zuo ZG, Zhang XF, Wang H, Liu QZ, Ye XZ, Xu C, Wu XB, Cai JH, Zhou ZH, Li JL, Song HY, Luo ZQ, Li P, Ni SC, Jiang L. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Total Mesorectal Excision. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(9):e2988.
- Chandrasinghe PC, Ediriweera DS, Hewavisenthi J, Kumarage S, Deen KI. Total number of lymph nodes harvested is associated with better survival in stages II and III colorectal cancer. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(3):249-53.
- Rivadulla-Serrano MI, Martínez-Ramos D, Armengol-Carrasco M, Escrig-Sos J, Paiva-Coronel GA, Fortea-Sanchis C, Salvador-Sanchis JL. Impact of the total number of harvested lymph nodes after colon cancer resections on survival in patients without involved lymph node. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102(5):296-301.
- Scalfani F, Wilson SH, Cunningham D, Gonzalez De Castro D, Kalaitzaki E, Begum R, Wotherspoon A, Capdevila J, Glimelius B, Roselló S, Thomas J, Tait D, Brown G, Oates J, Chau I. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 mutations in a large prospective series of locally advanced rectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2020; 1;146(1):94-102.
- Wojas-Krawczyk K, Kalinka-Warzocho E, Reszka K, Niciś M, Szumiło J, Mańdziuk S, Szczepaniak K, Kupnicka D, Lewandowski R, Milanowski J, Krawczyk P. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations could predict metastases in colorectal cancer: A preliminary study. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(1):67-73.
- Ágoston EI, Baranyai Z, Dede K, Bodoky G, Kulka J, Bursics A, Harsányi L, Szász AM. Occurrence, intratumoral heterogeneity, prognostic and predictive potential of microsatellite instability following surgical resection of primary colorectal carcinomas and corresponding liver metastases. *Orv Hetil.* 2015; 6;156(36):1460-71.
- Stanczak A, Stec R, Bodnar L, Olszewski W, Cichowicz M, Kozłowski W, Szczylik C, Pietrucha T, Wiecek M, Lamparska-Przybysz M. Prognostic significance of Wnt-1, β -catenin and E-cadherin expression in advanced colorectal carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2011; 17(4):955-63.
- Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008; 134(5):1296-310.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009; 7;373(9666):811-20.