

Il carcinoma colo-rettale nel giovane. Fattori prognostici

M. MICCINI, G. MAZZONI, D. CASSINI, E. BETTELLI, L. COLACE, M. DE ANGELIS,
S. BROZZETTI, A. TOCCHI

RIASSUNTO: Il carcinoma colo-rettale nel giovane. Fattori prognostici.

M. MICCINI, G. MAZZONI, D. CASSINI, E. BETTELLI, L. COLACE,
M. DE ANGELIS, S. BROZZETTI, A. TOCCHI

Il cancro del colon-retto è per frequenza la terza delle neoplasie solide maligne, con picco massimo di insorgenza nella VI decade di vita. In una percentuale di casi compresa tra il 2 e l'8% la neoplasia insorge in pazienti di età inferiore ai 40 anni. Obiettivo dello studio è stato analizzare i risultati ottenuti dal trattamento chirurgico in una popolazione di pazienti con età inferiore ai 40 anni, affetti da cancro del colon-retto.

Nel periodo compreso tra gennaio 1987 e dicembre 2002 sono stati ricoverati e sottoposti ad intervento chirurgico 46 pazienti con età inferiore ai 40 anni. Non si sono avuti casi di mortalità peri-operatoria. Si sono verificate complicanze in 9 pazienti (20%). La sopravvivenza attuariale a 5 anni è stata del 33%, quella media di 53 mesi.

L'analisi univariata e multivariata hanno identificato come fattori di rilevanza prognostica il grading istologico, lo stadio di Dukes, la presenza di metastasi linfonodali ed una durata della sintomatologia superiore ai dieci mesi.

SUMMARY: **Colorectal cancer in the young. Prognostic factors.**

M. MICCINI, G. MAZZONI, D. CASSINI, E. BETTELLI, L. COLACE,
M. DE ANGELIS, S. BROZZETTI, A. TOCCHI

Colorectal carcinoma is the third most frequently diagnosed malignant neoplasm. Usually patients affected by this neoplasia belong to VI decade of life. However approximately 2-8% of tumors arise in patients with age under 40 years. Aim of the study was to analyse the results of surgical treatment of colorectal cancer in patients aged under forty.

From January 1987 to December 2002, 46 patients under forty years with colorectal cancer underwent surgical procedure. No perioperative mortality was registered, and complications were evidenced in nine patients (20%). Actuarial five years survival was 33%, and overall mean survival was 53 months.

Univariate and multivariate analyses identified as prognostic factors the tumor grade, Dukes' stage, nodal status, and length of symptoms.

KEY WORDS: Cancro del colon retto - Pazienti giovani - Prognosi.
Colorectal cancer - Young patients - Prognosis.

Introduzione

Il cancro del colon-retto è per frequenza la terza delle neoplasie solide maligne, delle quali rappresenta, con un'incidenza di oltre 150.000 casi per anno, circa il 15% (1,2). Questo tumore colpisce prevalentemente soggetti di età superiore ai 50 anni con picco massimo di insorgenza nella VI decade di vita. Esiste tuttavia una piccola percentuale di casi, compresa tra il 2 e l'8% a seconda delle casistiche riportate, in cui la neoplasia insorge in pazienti di età inferiore ai 40 anni (3-10). In

questi ultimi, è frequente il riscontro di tumori ad elevato grado di aggressività biologica, con storie cliniche prolungate ed avanzato stadio di malattia (11-13).

In letteratura è tuttora dibattuto se in pazienti giovani la prognosi del cancro del colon-retto sia peggiore che nella restante popolazione (14,15)

Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare i risultati ottenuti dal trattamento chirurgico in una popolazione di pazienti con età inferiore ai 40 anni, affetti da cancro del colon-retto.

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 1987 e dicembre 2002, nel Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni" del Policlinico Umberto I di Roma sono stati ricoverati e sottoposti ad intervento

TABELLA 1 - DATI DEMOGRAFICI E CLINICI.

<i>Età (anni)*</i>	31.8±4,9 (23-29)
<i>Sesso</i>	
Maschi	28 (58%)
Femmine	18 (42%)
<i>Sintomi e segni</i>	
Dolore addominale	26 (57%)
Sanguinamento	8 (17%)
Disturbi di canalizzazione	9 (19%)
Diarrea	3 (7%)
Massa addominale palpabile	10 (21%)
<i>Durata sintomi (mesi)*</i>	9.7±3.7 (3-19)
<i>Sede neoplasia</i>	
Colon destro	13 (28%)
Colon trasverso	5 (11%)
Colon sinistro	21 (46%)
Retto	7 (15%)

*valori medi, deviazione standard e range

chirurgico di resezione intestinale per cancro del colon-retto 832 pazienti di cui 46 con età inferiore ai 40 anni. L'accertata diagnosi di FAP (familial adenomatous polyposis) e malattia infiammatoria cronica intestinale hanno rappresentato criterio di esclusione. I dati relativi ai 46 pazienti sono stati analizzati retrospettivamente.

Tra i parametri demografici e clinici sono stati rilevati e analizzati l'età, il sesso, la sintomatologia di esordio, il ritardo di diagnosi, definito come periodo compreso tra l'esordio sintomatologico e l'inizio della procedura diagnostica, tipologia e durata dell'intervento, il carattere (elezione/urgenza) della procedura, le perdite ematiche intraoperatorie, la mortalità e morbilità e la durata della degenza. Tra le caratteristiche del tumore sono state poi analizzate la sede, il tipo istologico, il grado di differenziazione e lo stadio di Dukes.

Le procedure chirurgiche impiegate hanno previsto: la emicolectomia destra per lesioni localizzate al cieco, colon ascendente e flessura epatica; la trasversectomia per tumori del trasverso; la emicolectomia radicale sinistra per tumori di flessura splenica, colon discendente e sigmoideo e, infine, resezioni del retto per via anteriore per tumori localizzati al di sotto della giunzione sigmoideo-rettale. È stata eseguita una sola di amputazione addomino-pelvica. La linfadenectomia, per i colon, ha sempre compreso il peduncolo vascolare mesenterico con estensione alle stazioni pre-aortiche. Gli interventi chirurgici hanno previsto, quando necessario, la resezione in blocco di organi e strutture coinvolte dal processo neoplastico. Tutte le anastomosi sono state eseguite con l'impiego di suture meccaniche. Al termine dell'intervento il cavo peritoneale è stato sempre drenato mediante posizionamento in controapertura di due tubi in silicone: uno in sede paranastomotica ed uno nello scavo pelvico. Tutti i pazienti con tumori in stadio C e D di Dukes sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante, con protocolli a base di 5-FU.

Nel corso del follow up i pazienti sono stati sottoposti ad esami ematici completi con dosaggio del CEA, ad ecografia epatica, a Rx torace, colonscopia ed a tomografia addomino-pelvica con mezzo di contrasto ogni sei mesi per i primi due anni e successivamente ogni anno. La durata media del follow up è stata di 53.4 mesi con

TABELLA 2 - DATI OPERATORI E CLINICI.

<i>Intervento chirurgico</i>	
Emicolectomia destra	13 (28%)
Resezione colon trasverso	4 (9%)
Emicolectomia sinistra	17 (37%)
Resezione retto-colica anteriore	11 (24%)
Resezione secondo Miles	1 (2%)
<i>Estensione ad organi circostanti</i>	
Ileo	4 (8%)
Stomaco	1 (2%)
Parete addominale	1 (2%)
Milza	1 (2%)
<i>Durata intervento (min)*</i>	136±31 (80-250)
<i>Perdite ematiche intraoperatorie (ml)*</i>	304±119 (150-600)
<i>Unità emazie trasfuse*</i>	0.7±0.9 (0-3)
<i>Dimensioni della neoplasia</i>	
< 5cm	28 (58%)
> 5cm	18 (42%)
<i>Metastasi linfonodali</i>	
N0	14 (29%)
N1	10 (21%)
N2	18 (42%)
N3	4 (8%)
<i>Grading istologico</i>	
Ben differenziato	9 (19.5%)
Moderatamente differenziato	22 (48%)
Scarsamente differenziato	15 (32.5%)
<i>Stadio di Dukes</i>	
A	2 (4%)
B	12 (27%)
C	22 (48%)
D	10 (21%)
<i>Morbilità</i>	
Infezione ferita	1 (2%)
Infezione vie urinarie	1 (2%)
Polmonite	2 (4%)
Deiscenza anastomosi	2 (4%)
Ascenso o sepsi intraddominale	1 (2%)
Emorragia	2 (4%)
<i>Durata degenza (giorni)*</i>	10.5±3.5 (7-24)

*valori medi, deviazione standard e range.

TABELLA 3 - ANALISI UNIVARIATA.

	Sopravvivenza media (mesi)	p
<i>Sesso</i>		
Maschi	52.8±41.2	0.91
Femmine	54.2±43.6	
<i>Durata sintomi</i>		
< 10 mesi	40.6±30.9	0.007
> 10 mesi	62.3±46.2	
<i>Sede neoplasia</i>		
Colon destro	59.0±57.5	0.53
Colon trasverso	32.2±17.8	
Colon sinistro	53.2±34.8	
Retto	58.7±41.1	
<i>Intervento chirurgico</i>		
Emicolectomia destra	59.0±57.5	0.34
Resezione colon trasverso	35.5±18.6	
Emicolectomia sinistra	46.6±33.8	
Resezione retto-colica anteriore	62.7±39.5	
Resezione secondo Miles	64.0	
<i>Estensione ad organi circostanti</i>		
Si	36.7±34.3	0.21
No	56.4±42.5	
<i>Durata intervento (min)*</i>		
< 130	46.4±30.6	0.76
> 130	61.7±51.4	
<i>Perdite ematiche intraoperatorie (ml)*</i>		
< 250	55.9±42.4	0.76
> 250	50.3±41.5	
<i>Unità emazie trasfuse</i>		
0	54.3±42.0	0.92
1	49.1±33.0	
2	61.0±57.8	
3	38.0±26.5	
<i>Dimensioni della neoplasia</i>		
< 5cm	64.5±45.0	0.07
> 5cm	36.0±29.2	
<i>Metastasi linfonodali</i>		
N0	94.6±45.9	0.002
N1	48.6±23.7	
N2	30.4±15.6	
N3	17.0±8.9	
<i>Grading istologico</i>		
Ben differenziato	95.4±48.6	0.012
Moderatamente differenziato	52.8±36.8	
Scarsamente differenziato	29.0±20.6	
<i>Stadio di Dukes</i>		
A	157.0±35.4	0.0006
B	86.6±40.1	
C	42.6±19.4	
D	16.5±5.8	

*valori medi e deviazione standard.

range compreso tra gli 8 e i 182 mesi. Nessun paziente è stato perso al follow up ed i valori della sopravvivenza sono quindi assoluti.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con l'ausilio del programma Statsoft 2003, (Tulsa, Oklahoma, USA). La sopravvivenza è stata considerata come "end point" principale. L'analisi univariata è stata condotta con i test di Mann Withney e Kruskal Wallis quando appropriati; l'analisi multivariata è stata condotta con il modello di regressione secondo Cox. Il valore di p è stato considerato significativo quando era inferiore a 0.05 con test a due code.

Risultati

Nel periodo dello studio, 46 pazienti di età inferiore ai 40 anni con diagnosi di cancro del colon-retto sono stati sottoposti a resezione intestinale con intento curativo. L'età media è risultata di 31.8 anni (range 23-39). Nella popolazione si è evidenziata una prevalenza di soggetti maschi (28), con rapporto M:F di circa 1,5:1.

Il sintomo più frequentemente riferito dei malati è stato il dolore addominale (57%), seguito per ordine di frequenza dalla rettorragia (17%). In nessun caso la diagnosi è stata incidentale. Nel 15% dei casi il ricovero è avvenuto in regime di urgenza per occlusione intestinale (3 casi), emorragia (1 caso) e peritonite (2 casi). La durata media dei sintomi è stata di 9 mesi (range 3-19). Il colon ha rappresentato la localizzazione più frequente; soltanto 7 pazienti presentavano un cancro rettale.

Nel 15% dei casi (7 pazienti) la invasione da parte della neoplasia di organi circostanti ha reso necessaria una resezione allargata: all'ileo in quattro casi, alla parete addominale, alla milza ed allo stomaco in un caso rispettivamente.

Non si sono avuti casi di mortalità peri-operatoria. Si sono verificate complicanze in 9 pazienti (20%). I dati demografici e clinici sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

La sopravvivenza attuariale a 5 anni è stata del 33%, quella media di 53 mesi. L'analisi univariata ha identificato come fattori di rilevanza prognostica il grading istologico, lo stadio di Dukes, la presenza di metastasi linfonodali ed una durata della sintomatologia superiore ai dieci mesi. Le dimensioni del tumore non hanno raggiunto la significatività statistica (Tab 3). L'analisi multivariata ha confermato la significatività prognostica degli stessi quattro fattori individuati dalla analisi univariata (Tab 4).

Discussione

Il cancro del colon-retto rappresenta una delle neoplasie solide maligne più frequenti con picco di incidenza massima nella VI decade di vita. Solo raramente il tumore insorge in età giovanile, con percentuali prossime al 3% nei soggetti di età inferiore ai 40 anni (1,2).

TABELLA 4 - ANALISI MULTIVARIATA.

	Beta	Errore standard	t	Beta esponenziale	Wald	p
<i>Stadio di Dukes</i>	1.36	0.40	3.33	3.92	11.10	0.0008
<i>Metastasi linfonodali</i>	0.71	0.30	3.40	2.05	5.75	0.0164
<i>Durata dei sintomi</i>	0.37	0.44	0.84	1.03	0.72	0.395
<i>Grading</i>	1.03	0.27	3.83	2.82	14.68	0.0001

In questi viene spesso riportata una prognosi peggiore rispetto a quella osservata nei pazienti più anziani. Ciò deriverebbe dal concorso di molteplici fattori, quali la diagnosi tardiva, e quindi stadi avanzati della malattia al momento della diagnosi, e una maggiore aggressività del tumore espressa da elevati ratei di forme moderatamente e scarsamente differenziate (3, 7, 8, 11, 16-21).

I sintomi che più frequentemente costituiscono l'esordio clinico della neoplasia sono rappresentati nel paziente giovane come nell'anziano, dal dolore addominale, dalla rettorragia, dal calo ponderale e dalle alterazioni dell'alvo (3-9, 15, 19, 20). Nella nostra serie di pazienti è apparso frequente come anche in altre casistiche (8,9) il rilievo clinico di massa palpabile (20%), espressione di un ritardo di diagnosi. La durata media della sintomatologia è risultata, nei nostri pazienti, di 9 mesi, sensibilmente superiore a quella comunemente riportata nelle casistiche di pazienti più anziani (4,7-9, 11, 12, 22). La spiegazione di tale ritardo diagnostico potrebbe essere rappresentata da un atteggiamento "di attesa" frequente nel paziente giovane, per il quale è ritenuta improbabile la diagnosi di neoplasia maligna del grosso intestino. Corollario di questo ritardo diagnostico è la frequente associazione di più sintomi rilevanti, presente nel 64% dei nostri pazienti (4, 13).

Un elemento che certamente assume un significato prognostico sfavorevole di forte impatto è la frequente osservazione nei pazienti giovani di tumori biologicamente aggressivi (3-10, 19-24). Oltre i 2/3 delle neoplasie da noi osservate sono risultate all'esame istologico tumori moderatamente (50%) e scarsamente (30%) differenziati. Tale caratteristica biologica comporta una spiccata invasività locale e una più frequente associazione con localizzazioni secondarie. Nella nostra esperienza il 70% dei pazienti è risultato affetto da tumori in stadio C e D. Nel 15% dei casi, al fine di conseguire un intervento curativo, è stato necessario estendere la resezione ad organi adiacenti coinvolti dal processo neoplastico. La indicazione ad eseguire interventi così demolitivi è supportato non soltanto dalle superiori spettanze di vita di questi operati ma anche dalla

elevata "compliance" con indici di co-morbilità quasi nulli, e ancor più della frequenza con cui le supposte infiltrazioni della neoplasia risultano assenti al riscontro istologico (25-30). L'estensione della resezione non ha determinato, così come nella esperienza di altri Autori neanche modificazioni dei ratei di mortalità e morbilità operatorie (31-33). Nei pazienti giovani, inoltre, è più elevata la possibilità di completare il trattamento radio-chemioterapico al fine di migliori percentuali di guarigione (34-40).

La sopravvivenza attuariale a 5 anni è risultata nel nostro gruppo di pazienti inferiore a quella comunemente riportata nella popolazione generale affetta da cancro colo-rettale (41-46). La causa di tale fenomeno è tutt'ora argomento di speculazione, e mentre da un lato tale prognosi peggiore viene spiegata con la maggiore frequenza di tumori avanzati e biologicamente aggressivi, dall'altro si sottolinea come le sopravvivenze delle due categorie di pazienti risultino tutto sommato sovrapponibili quando comparate per lo stadio di malattia (9-14, 39, 40).

È ben noto in merito come lo stadio del cancro colo-rettale, unitamente alle sue caratteristiche biologiche, quale l'istotipo e il grado di differenziazione, svolgano un ruolo prognostico di rilievo (5, 6, 10, 22, 24, 31, 32).

In termini assoluti, la nostra esperienza conferma come le sopravvivenze di una popolazione caratterizzata da neoplasie in stadi avanzati e basso grado di differenziazione siano necessariamente peggiori rispetto a quelle di soggetti affetti da tumori con stadi più precoci e meno aggressivi. A sottolineare la portata di questo risultato è il fatto che la popolazione con prognosi peggiore è quella che, in condizioni di base, ha la maggiore spettanza di vita.

Conclusioni

Il cancro sporadico del colon-retto è una malattia propria dell'età avanzata che colpisce solo raramente i

pazienti di età inferiore ai 40 anni.

In questi la neoplasia viene diagnosticata con un sensibile ritardo, quindi in stadi più avanzati, con caratteristiche di elevata aggressività biologica, tutti fattori prognostici sfavorevoli che condizionano sopravvivenze inferiori rispetto a quelle della popola-

zione generale affetta dalla stessa patologia. Una anticipazione della diagnosi e un approccio chirurgico più aggressivo, con eventuale ricorso a resezioni multiviscerali ed a terapie adiuvanti, debbono essere sempre considerati al fine di migliorare la radicalità terapeutica e con essa la prognosi di questi pazienti.

Bibliografia

- Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26(11-12):1167-256.
- O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003; 69(10):866-72.
- O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 2004; 187:343-8.
- Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg* 1998;64(6):563-7; discussion 567-8
- Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg* 1994;60(8):607-12.
- Moore PA, Dilawari RA, Fidler WJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Am Surg* 1984;50(1):10-4.
- Smith C, Butler JA. Colorectal cancer in patients younger than 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1989;32(10):843-6
- Adkins RB Jr, DeLozier JB, McKnight WG, Waterhouse G. Carcinoma of the colon in patients 35 years of age and younger. *Am Surg* 1987;53(3):141-5.
- Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D, Bergamaschi R. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1986;29(5):322-5.
- Chung YFA, Eu KW, Machin D, Ho JMS, Nyam DCNK, Leong AFPK, Ho YH, Seow-Choen F. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:1255-9.
- Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Wang JY, Yeh CY, Fan CW, Tsai WS. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):904-910.
- O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, EH, Ko CY. Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47(12):2064-69.
- Kam MH, Eu KW, Barben CP and Seow-Choen F. Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorectal Dis* 2004; 6:191-4.
- Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001;44(3):380-7.
- Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):3039-45.
- Keswani SG, Boyle MJ, Maxwell JP 4th, Mains L, Wilks SM, Hunt JP, O'Leary JP. Colorectal cancer in patients younger than 40 years of age. *Am Surg* 2002;68(10):871-6.
- Umpleby HC, Williamson RC. Large bowel cancer in the young. *Ann Acad Med Singapore*. 1987;16(3):456-61.
- Heimann TM, Oh C, Aufses AH Jr. Clinical significance of rectal cancer in young patients. *Dis Colon Rectum* 1989;32(6):473-6
- Behbehani A, Sakwa M, Ehrlichman R, Maguire P, Friedman S, Steele GD Jr, Wilson RE. Colorectal carcinoma in patients under age 40. *Ann Surg* 1985;202(5):610-4.
- Pitluk H, Poticha SM. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157(4):335-7.
- Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Sakamoto K, Kato Y, Umeyama K. Colorectal carcinoma in young adults. *Am J Surg* 1987;154(3):264-8.
- Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, Davidson BS, Izzo F, Skibber J, Yen J, Curley SA. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996;183(2):105-12.
- Varma JR, Sample L. Colorectal cancer in patients aged less than 40 years. *J Am Board Fam Pract* 1990;3(1):54-9.
- Heys SD, O'Hanrahan TJ, Brittenden J, Eremin O. Colorectal cancer in young patients: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1994;20(3):225-31.
- Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987;154(1):67-71.
- Kroneman H, Castelein A, Jeekel J. En bloc resection of colon carcinoma adherent to other organs: an efficacious treatment? *Dis Colon Rectum* 1991;34(9):780-3.
- Gall FP, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30(5):337-41.
- Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002;26(1):59-66.
- Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235(2):217-25.
- 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;47:2055-63.
- Nakamura T, Yoshioka H, Ohno M, Kuniyasu T, and Tabuchi Y. Clinicopathologic variables affecting survival of distal colorectal cancer patients with macroscopic invasion into the adjacent organs. *Jpn J Surg* 1999; 29:226-32.
- Bosman FT. Prognostic value of pathological characteristic of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(7/8):1216-21.

33. Van Laarhoven HW, Punt CJ. Systemic treatment of advanced colorectal carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(3):283-9.
34. Sun XN, Yang QC, Hu JB. Pre-operative radiochemotherapy of locally advanced rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9(4):717-20.
35. Min JS, Kim NK, Park JK, Yun SH, Noh JK. A prospective randomized trial comparing intravenous 5-fluorouracil and oral doxifluridine as postoperative adjuvant treatment for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):674-9.
36. Sugimachi K, Maehara Y, Ogawa M, Kakegawa T, Tomita M, Akiyoshi T. Postoperative chemotherapy for colorectal cancer by combining 5-fluorouracil infusion and 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil administration after curative resection. *Cancer* 1996;77(1):36-43.
37. Okabe S, Arai T, Yamashita H, Sugihara K, Sasaki T. Randomized comparative study of surgical adjuvant chemotherapy using 5-fluorouracil and dl-leucovorin with CDDP, 5-FU and dl-leucovorin for advanced colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(1):56-62.
38. Bauer TW, Spitz FR. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation therapy for primary colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998;7(3-4):175-81.
39. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg* 2004;28:558-62.
40. Frizis H, Papadopoulos A, Akritidis G, Frizis HR, Hatzitheoharis G. Are there any differences in colorectal cancer between young and elderly patients? *Tech Coloproctol* 2004;8(S):147-8.
41. Platell CFE, Semmens JB. Review of survival curves for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2070-5.
42. Mulcahy HE, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Prognosis of elderly patients with large bowel cancer. *Br J Surg* 1994;81:736-8.
43. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Kato T, Kodaira S, Takahashi T, Yasutomi M, Muto T, Koyama Y. Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S32-43.
44. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998;41(8):1033-49.
45. Koyama Y, Kotake K. Overview of colorectal cancer in Japan: report from the Registry of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum* 1997;40(10 Suppl):S2-9.
46. Angell-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, Langmark F, Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958-1997. *Eur J Cancer* 2004;40(5):734-42.