

Чернядьев А.С., Засорин А.А., Максимова К.И.

## Осложненный колоректальный рак: анализ современного состояния проблемы

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней ЛПФ, г. Екатеринбург

Chernyadyev S.A., Zasorin A.A., Maksimova K.I

### The complicated colorectal cancer: analysis of a current state of a problem

#### Резюме

Актуальность проблемы колоректального рака в настоящее время диктуется стабильным ростом впервые выявленных случаев данного заболевания во всех странах мира и сохранении высокой доли (60-70%) первичных обращений на стадии развития осложнений. Данный литературный обзор освещает вопросы современного состояния проблемы и последние методики лечения осложненного колоректального рака, включающие применение саморасправляющихся кишечных стентов и лапароскопической хирургии.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, кишечный стент, лапароскопическая хирургия

#### Summary

Relevance of a problem of a colorectal cancer is dictated by stable body height for the first time of the taped cases of this disease worldwide and conservation of a high share (60-70%) of primary addresses at a stage of development of complications now. This literary review takes up the questions of a current state of a problem and the last techniques of treatment of the complicated colorectal cancer including use of the self-finishing intestinal stents and laparoscopic surgery.

**Keywords:** colorectal cancer, intestinal stent, laparoscopic surgery

#### Введение

Проблема осложненного колоректального рака (КРР), в настоящее время, характеризуется стабильным ростом числа впервые выявленных на поздних стадиях пациентов во всем мире. К наиболее частым осложнениям относятся острая кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли, перитонит.

Так, по данным Российского центра информационных технологий и

эпидемиологических исследований в области онкологии на 2013 год в России абсолютное число впервые выявленного рака колоректальной области возросло с 59470 в 2011 году до 61142 в 2013 году, что составляет 24,3% и 24,4% соответственно от общего числа впервые зарегистрированных злокачественных новообразований [1]. При этом 60–70 % больных к моменту обращения за медицинской помощью имеют осложнённое течение, в структуре которого первое место (26%–69% случаев) занимает обтурационная кишечная непроходимость. Другим грозным осложнением является кровотечение из опухоли которое составляет от 2% до 27%). Чрезвычайно тяжелым осложнением является перфорация опухоли, которое развивается в 2%-23% случаев[2].

Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с КРР – это преимущественно представители старших возрастных групп (средний возраст пациентов 65+3,5 лет) и число этих пациентов имеет тенденцию к неуклонному росту. Заболеваемость колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте составляет от 5 до 9 % от общего числа впервые зарегистрированных новообразований, а среди всех больных с новообразованиями толстой кишки лица старше 60 лет составляют 72%. Летальность больных пожилого и старческого возраста с новообразованиями колоректальной области составляет от 5 до 12%, а при осложненных формах КРР значение показателя возрастает от 23 до 52%. Высокую смертность данной категории пациентов обуславливают следующие факторы: а) сочетание осложнений опухолевого процесса; б) частое наличие сопутствующей патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации (различные формы ишемической болезни сердца, такие как нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, аритмии; хроническая почечная, печеночная недостаточность и др.); в) наличие фоновых заболеваний, которые осложняют течение основной патологии. В структуре таких фоновых заболеваний у данной категории пациентов наиболее

часто встречается облитерирующий атеросклероз (заболеваемость у лиц, старше 60 лет, составляет более 60 %). По данным авторов, поражение нижней брыжеечной артерии при полисегментарном атеросклерозе составляет 96%, что является непосредственной причиной ишемии толстого кишечника [3]. Результаты исследования подтверждают и Российские публикации. Так, при доплерографии нижней брыжеечной артерии (НБА) при хронической ишемии толстого кишечника (СГМУ, 2003г.), стенозы НБА диагностировались в 62%, а окклюзия в 27% случаев [4].

В настоящее время существует четыре основных направления в хирургическом лечении больных колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью или кишечным кровотечением. К ним относятся: первично-радикальное оперативное лечение, первично-радикальное с формированием колостомы (операция Гартмана), многоэтапное хирургическое лечение, подразумевающее формирование колостомы на первом этапе и дальнейшее радикальное оперативное лечение, установка кишечных стентов при разных уровнях рака прямой кишки.

Несмотря на то, что в современной медицине существует соглашение о хирургической тактике лечения при правосторонней обструкции опухолевого генеза (правосторонняя гемиколэктомия с формированием анастомоза), до сих пор нет единого мнения относительно объема оперативного лечения при подобной обструкции в левой половине толстой кишки. В России, как и в других странах, в большинстве случаев предпочтение отдается двухэтапной стратегии, включающей операцию Гартмана и последующую восстановительную операцию, направленную на закрытие стомы. Данный выбор трактуется тем, что операция Гартмана до сих пор остается технически более доступной, относительно быстрой по выполнению и более безопасной в отношении профилактики послеоперационных осложнений (несостоятельность анастомоза). Но исследования показывают, что только 2/3 всех пациентов выполняется второй этап оперативного лечения, в том числе, из-за технических трудностей (выраженный спаечный процесс брюшной полости, наличие отягощающей сопутствующей патологии и др.) [5]. В связи с этим последнее десятилетие ведутся исследования, направленные на улучшение результатов хирургического лечения при левосторонней обструкции опухолевого генеза. Помимо уже классической левосторонней гемиколэктомии и сегментарной резекции с формированием первичного анастомоза в настоящее время большое внимание уделяется вопросам необходимости декомпрессии толстой кишки за счет установки саморасправляющихся кишечных стентов, а также возможностям и преимуществам лапароскопической хирургии колоректального рака.

Первые использования по применению металлического кишечного стента с паллиативной целью относятся к началу 90-х годов [6,7] и с тех пор можно наблюдать увеличение использования саморасправляющихся кишечных стентов (СРКС) при злокачественной кишечной непроходимости [8,9,10,11,12]. Установка СРКС может

рассматриваться с двух позиций. Во-первых, как самостоятельный паллиативный метод лечения кишечной обструкции опухолевого генеза при абсолютной невозможности выполнения оперативного вмешательства. Во-вторых, как первый этап перед радикальным оперативным лечением, направленный на декомпрессию толстой кишки, за счет чего достигается возможность выполнения более качественной предоперационной подготовки (компенсация тяжести состояния больного и сопутствующей патологии). В систематическом обзоре показана техническая успешность установки СРКС (адекватность стояния СРКС, подтвержденная рентгенологически) в 96,2% случаев (66,6%-100%) и клиническая успешность (разрешение кишечной непроходимости без развития осложнений) в 92% случаев (46%-100%) [13-30]. В паллиативной группе средняя продолжительность сохранения просвета кишечника составила 106 дней (диапазон 68-288 дней). Относительно неотложной хирургии установка СРКС имела положительные результаты, включающие уменьшение сроков госпитализации и более низкие показатели развития послеоперационных осложнений. По этой причине применение методики СРКС рассматривалось как первичное лечение при злокачественной кишечной непроходимости. Однако недавний Кохрановский систематический обзор, включивший 5 рандомизированных клинических исследований, показал, что пациенты с неотложным оперативным лечением имели лучший клинический исход по сравнению с пациентами, которым первично был установлен СРКС [12]. В итоге данный обзор не привел достаточно доказательств в пользу использования СРКС в паллиативных целях, несмотря на явные преимущества данной методики (уменьшение времени выполнения процедуры, сроков госпитализации, объема кровопотери).

Другой систематический обзор включал 14 рандомизированных исследований и в итоге подтвердил эффективность использования СРКС как первый этап перед радикальным оперативным лечением [31-40]. По данным данного обзора техническая эффективность данной методики составила 96,9% (46,7%-100%), клиническая эффективность составила 94,2% (40%-100%). При сравнении группы больных с использованием СРКС и в группы пациентов, которым оперативное лечение проводилось в неотложном порядке без предварительной декомпрессии кишечника, кишечная стома значительно реже формировалась в группе СРКС (0%-51,1%), чем во второй группе (0%-96,6%,  $P=0,03$ ). Соответственно и формирование первичного анастомоза чаще выполнялось в группе СРКС (44,7%-100%) чем в группе хирургического лечения (13,8%-100%;  $P < 0,001$ ). Смертность и продолжительность госпитализации не отличались между группами.

Оценивая полученные данные можно сказать, что методика установки СРКС может рассматриваться как «мост к хирургическому лечению», позволяющая в дальнейшем выполнить одноэтапную операцию без формирования стомы и тем самым значительно улучшить качество жизни пациентов.

Менее однозначные результаты были получены при оценке СРКС с точки зрения паллиативной процедуры, выполняемой в неоперабельных случаях колоректального рака. Несколько проведенных РКИ показали техническую и клиническую успешность установки СРКС, достигавшую 96% [41,42]. Длительность сохранения кишечной проходимости составляла 9,63 месяца (0,6–43,2 месяца). Время наступления прогрессирования опухолевого роста в среднем составило 7,97 месяца с момента установки СРКС. Но одно РКИ было преждевременно завершено в связи с неожиданно высоким уровнем развития перфорации толстой кишки, связанной с процедурой стентирования [43]. Из 85 запланированных пациентов у 11 клиническая эффективность составила 90%. У 6 пациентов возникла перфорация толстой кишки (в 2 случаях – через 12 дней после установки стента и в 4 случаях – через 30 дней). Миграция и реобструкция стента развились в 10 и 20% случаев соответственно. Данное РКИ было единственным, показавшим настолько высокую частоту развития осложнений, что вероятней всего было связано с техническими аспектами (отсутствие достаточного опыта в выполнении данной процедуры). Осложнения, связанные с миграцией и реобструкцией стента успешно ликвидировались эндоскопически, что увеличивало длительность сохранения кишечной проходимости.

Таким образом в современной медицине СРКС могут рассматриваться как эффективный метод лечения острой кишечной непроходимости опухолевого генеза.

После успешного опыта лапароскопических вмешательств в хирургии, лапароскопическая резекция толстой кишки была сначала описана Джейкобсом и коллегами в 1991 [44]. Однако сомнения о безопасности и выполнимости данной методики росли с появлением докладов о рецидивах опухолевого роста [45]. Возникла необходимость создания рандомизированных исследований для оценки целесообразности применения данной методики. По результатам 3 таких исследований преимущества лапароскопической хирургии были доказаны в отношении уменьшения объема кровопотери, сроков сохранения пареза кишечника, длительности применения обезболивающей терапии в послеоперационном периоде и сроков

госпитализации [46,47,48]. Частота развития ближайших послеоперационных осложнений и 30-дневная выживаемость в группе лапароскопической колэктомии не имела существенных отличий в сравнении с лапаротомией [46,47,48,49]. Однако длительность выполнения лапароскопической операции была существенно выше. Результатами долгосрочного наблюдения стали более высокий процент 3-х и 5-ти летней выживаемости пациентов из группы лапароскопического доступа и более редкое развитие рецидива опухолевого роста [50,46]. Но несмотря на преимущества данной методики ее выполнение возможно при компенсированной и субкомпенсированной кишечной непроходимости. Длительность и техническая сложность выполнения лапароскопической колэктомии предполагает дополнительное обучение хирургов для освоения данной методики в связи с чем повсеместное ее применение представляется возможным только в условиях специализированного медицинского центра.

## Заключение

Таким образом методики лапароскопической колэктомии и установки саморасправляющихся кишечных стентов для лечения рака толстой кишки являются перспективным направлением со своими преимуществами и недостатками, и требующими дальнейшего проведения исследований о вопросах их усовершенствования и внедрения в повседневную практику хирургической службы. ■

*Чернядьев А.С. - д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ЛПФ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. Засорин А.А. – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ЛПФ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. Максимова К.И. – аспирант, ассистент кафедры хирургических болезней ЛПФ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку Максимова Кристина Игоревна, Адрес: 620028 ул. Репина д.3, кафедра хирургических болезней ЛПФ, телефон: 8(343)322-16-80, т.сот: 8-919-377-79-89. E-mail: Tempora92@gmail.com*

## Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой □ М.: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Мин- здрава России. □ 2015. □ илл. □ 250 с. ISBN 978-5-85502-205-6.
2. Демерчан Е.А. Оптимизация путей диагностики и лечения больных обтурационной толстокишечной непроходимостью: Автореф. дис. канд. мед.наук.- Харьков., 1992.- 23с.
3. Naeem A, Nasim N, Ihsan U, Masood A. A morphological study of celiac, superior mesenteric and inferior mesenteric arteries in atherosclerosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012 Apr-Jun;24(2):18-21. PubMed PMID: 24397043.
4. Федотова Е.В., Костылев С.А., Попов В.А. Доплеровское исследование нижней брыжеечной артерии при хронической ишемии толстого кишечника // *SonoAce International*. - 2003. - №11.
5. Dixon AR, Holmes JT. Hartmann's procedure for carcinoma of rectum and distal sigmoid colon. *J R Coll Surg Edinb* 1990; 35: 166–8.
6. Dohmoto M. New method-endoscopic impantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Digest* 1991; 3: 1507-1512.
7. Spinelli P, Dal Fante M, Mancini A. Self-expanding mesh

- stent for endoscopic palliation of rectal obstructing tumors: a preliminary report. *Surg Endosc* 1992; 6: 72-74 [PMID: 1285349 DOI: 10.1007/BF02281084].
8. Cole, Boorman, Osman, Sathananthan, Parker. Endoluminal stenting for relief of colonic obstruction is safe and effective. *Colorectal Dis* 2000; 2: 282-287 [PMID: 23578118 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2000.00180.x].
  9. Camúñez F, Echenagusia A, Simó G, Turégano F, Vázquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000; 216: 492-497 [PMID: 10924576 DOI: 10.1148/radiology.216.2.r00au12492].
  10. de Gregorio MA, Mainar A, Tejero E, Tobío R, Alfonso E, Pinto I, Fernández R, Herrera M, Fernández JA. Acute colorectal obstruction: stent placement for palliative treatment—results of a multicenter study. *Radiology* 1998; 209: 117-120 [PMID: 9769821 DOI: 10.1148/radiology.209.1.9769821].
  11. Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, Kim TI, Min BS, Kim NK, Kim WH. Long-term outcome of palliative therapy for malignant colorectal obstruction in patients with unresectable metastatic colorectal cancers: endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 535-542 [PMID: 21257165 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.052]
  12. Park JK, Lee MS, Ko BM, Kim HK, Kim YJ, Choi HJ, Hong SJ, Ryu CB, Moon JH, Kim JO, Cho JY, Lee JS. Outcome of palliative self-expanding metal stent placement in malignant colorectal obstruction according to stent type and manufacturer *Surg Endosc* 2011; 25: 1293-1299 [PMID: 20976501 DOI: 10.1007/s00464-010-1366-6].
  13. Watt AM, Faragher IG, Griffi TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30 [PMID: 17592286 DOI: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.72]
  14. Tomiki Y, Watanabe T, Ishibiki Y, et al. Comparison of stent placement and colostomy as palliative treatment for inoperable malignant colorectal obstruction. *Surg Endosc*. 2004;18:1572-1577.
  15. Kang SG, Jung GS, Cho SG, et al. The efficacy of metallic stent placement in the treatment of colorectal obstruction. *Korean J Radiol*. 2002;3:79-86.
  16. Lee KM, Kim JH, Yoo BM, et al. Comparison of uncovered and covered through-the-scope (TTS) stent for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:188.
  17. Araki Y, Sato Y, Kido K, et al. Endoluminal ultraflex stent for palliative treatment of malignant rectosigmoidal obstruction. *Kurume Med J*. 2002;49:81-85.
  18. Coco C, Cogliandolo S, Riccioni ME, et al. Use of a self-expanding stent in the palliation of rectal cancer recurrences: a report of three cases. *Surg Endosc*. 2000;14:708-711.
  19. Miyayama S, Matsui O, Kifune K, et al. Malignant colonic obstruction due to extrinsic tumor: palliative treatment with a self-expanding nitinol stent. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1631-1637.
  20. Pothuri B, Guirguis A, Gerdes H, et al. The use of colorectal stents for palliation of large-bowel obstruction due to recurrent gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95:513-517.
  21. Repici A, Reggio D, De Angelis C, et al. Covered metal stents for management of inoperable malignant colorectal strictures. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:735-740.
  22. Rey JF, Romanczyk T, Greff M. Metal stents for palliation of rectal carcinoma: a preliminary report on 12 patients. *Endoscopy*. 1995;27: 501-504.
  23. Syn WK, Ahmed MM. The use of metallic stents in large bowel obstruction. *Gut*. 2003;52:94.
  24. Tack J, Gevers AM, Rutgeerts P. Self-expandable metallic stents in the palliation of rectosigmoidal carcinoma: a follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:267-271.
  25. Vanstiphout JJ, Vandervoort JG, De Coninck SA, et al. Metallic stent placement as a palliative treatment for acute colonic obstruction due to disseminated colorectal disease: our experience in six patients. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:AB235.
  26. Kim JH, Park SY, Lee KJ, et al. New covered through-the-scope (TTS) stent for malignant colorectal obstruction: long-term results. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:116.
  27. Montes Lopez C, Romeo Martinez JM, Tejero CE, et al. Treatment of left colon neoplastic obstruction by placement of self-expandable stents. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:226-237.
  28. Adamsen S, Holm J, Meisner S, et al. Endoscopic placement of self-expanding metal stents for treatment of colorectal obstruction with long-term follow-up. *Dan Med Bull*. 2000;47:225-227.
  29. Garcia-Cano J, Gonzalez Martin JA, Redondo-Cerezo E, et al. Treatment of malignant colorectal obstruction by means of endoscopic insertion of self-expandable metallic stents. *An Med Interna*. 2003;20: 515-520.
  30. Wallis F, Campbell KL, Eremin O, et al. Self-expanding metal stents in the management of colorectal carcinoma: a preliminary report. *Clin Radiol*. 1998;53:251-254.
  31. De Ceglie A, Filiberti R, Baron TH, Ceppi M, Conio M. A meta-analysis of endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer obstruction. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 387-403 [PMID: 23845505 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.06.006]
  32. Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial. *International Journal of Colorectal Disease* 2012;27:355-62.
  33. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled,

- randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer *World Journal of Surgery* 2011;35:1904–10.
34. Pirllet LA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surgical Endoscopy* 2011;25:1814–21.
  35. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncology* 2011;12:344–52.
  36. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Archives of Surgery* 2009;144:1127–32.
  37. Guo MG, Feng Y, Zheng Q, et al. Comparison of self-expanding metal stents and urgent surgery for left-sided malignant colonic obstruction in elderly patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;56: 2706–10.
  38. White SI, Abdool SI, Frenkiel B, Braun WV. Management of malignant left-sided large bowel obstruction: a comparison between colonic stents and surgery. *ANZ Journal of Surgery* 2011;81:257–60.
  39. Dastur JK, Forshaw MJ, Modarai B, Solkar MM, Raymond T, Parker MC. Comparison of short-and long-term outcomes following either insertion of self-expanding metallic stents or emergency surgery in malignant large bowel obstruction. *Techniques in Coloproctology* 2008;12:51–5.
  40. Pessione S, Petruzzelli L, Gentili S, Mioli P. Treatment of neoplastic stenosis of the left colon: presurgical expandable metal stent vs emergency surgery. Comparison of results and survival rates. *Chirurgia Italica* 2007;59:661–9.
  41. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 265-268 [PMID: 15015606].
  42. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G, Gontikakis M, Kontis M, Paraskevas I, Vassilopoulos P, Paraskevas E. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc* 2004; 18: 421-426 [PMID: 14735348 DOI: 10.1007/s00464-003-8109-x].
  43. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Lutke Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 344-352 [PMID: 21398178 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3].
  44. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289].
  45. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994; 344: 58 [PMID: 7912321].
  46. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229 [PMID: 12103285 DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09290-5].
  47. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059 [PMID: 15141043 DOI: 10.1056/NEJMoa032651].
  48. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726 [PMID: 15894098 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)66545-2].
  49. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-484 [PMID: 15992696 DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70221-7].
  50. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1-7 [PMID: 18580199 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816a9d65].