

ADENOCARCINOMA COLO-RETAL

Colon and rectum adenocarcinomas

BENEDITO MAURO ROSSI¹ ADEMAR LOPES² WILSON NAKAGAWA¹

Os autores apresentam dados epidemiológicos mostrando a maior incidência de câncer colo-retal nos países desenvolvidos, correlacionado aos fatores de risco, entre eles a dieta pobre em fibras e cereais não-industrializados e rica em gorduras. São apresentados ainda estudos recentes que demonstram determinadas alterações a nível de biologia molecular que podem levar ao desenvolvimento de câncer colo-retal. Quanto ao tratamento curativo, a cirurgia ainda é o principal método, apesar da quimioterapia estar indicada em pacientes de risco com adenocarcinoma de cólon e reto e a radioterapia para os pacientes com adenocarcinoma de reto. A radioquimioterapia exclusiva para pacientes portadores de adenocarcinoma de reto pode ser usada em casos selecionados, porém ainda necessitamos de estudos controlados para estabelecermos corretamente essa indicação.

Unitermos: Câncer colo-retal - alterações genéticas. Câncer colo-retal - epidemiologia. Câncer colo-retal - tratamento.

Keywords: Colorectal cancer - genetic alterations. Colorectal cancer - epidemiology. Colorectal cancer - treatment.

1 - Titular do Departamento.

2 - Diretor do Departamento.

Introdução

Em 1990, ocorreram 110 mil novos casos de câncer de cólon nos Estados Unidos, causando cerca de 53 mil mortes, e 45 mil novos casos de câncer de reto, causando mais de 7 mil mortes. O câncer do intestino grosso é o segundo em incidência e mortalidade nos Estados Unidos, ficando atrás apenas do câncer de pulmão, mantendo esta alta incidência no mundo ocidental. Isso nos dá uma idéia sobre a importância dos estudos para estabelecer a etiologia e a prevenção desses tumores (51).

Etiologia

O adenocarcinoma colo-retal tem uma etiologia complexa, com fatores de importância variável e mecanismos específicos. Somente uma análise epidemiológica específica pode quantificar a importância de cada um desses fatores na etiologia da doença. Fatores epidemiológicos como dados de incidência e mortalidade em diferentes países e populações

Endereço para correspondência: Depto de Cirurgia Pélvica - Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

podem nos dar caminhos para tentar estabelecer fatores de risco. A incidência do câncer de cólon varia de 0,6/100.000 no Senegal até 32,2/100.000 no estado de Connecticut nos Estados Unidos, passando por incidências intermediárias em outras regiões do mundo, mostrando um aumento na direção dos locais mais desenvolvidos. Populações que têm tradições culturais ou religiosas acompanhadas de hábitos alimentares com aumento da ingestão de cereais não-industrializados ou vegetarianismo, chegam a apresentar risco 62% menor para câncer colo-retal que a população que vive na mesma área geográfica mas que não segue os mesmos hábitos alimentares. Mudanças de incidência e mortalidade em populações migrantes, acompanhando as taxas da região geográfica para a qual estas se dirigem, mostram a importância dos hábitos e costumes alimentares na etiologia do adenocarcinoma colo-retal (51).

Áreas geográficas específicas têm fatores etiológicos próprios, tais como: ocupação, fatores iatrogênicos e elementos genéticos, mas, a grande maioria dos casos de câncer colo-retal, cerca de 95%, está relacionada a fatores alimentares. Uma dieta rica em gordura e a obesidade correlacionam-se não somente ao maior risco de câncer colo-retal, principalmente no cólon proximal, mas também a outras neoplasias que podem estar associadas, como tumores de mama, ovário e endométrio (51). A vida sedentária leva a um maior risco de câncer do intestino grosso, principalmente no reto, relacionada a profissões, sem atividades físicas regulares (30, 31).

Dentre os fatores iatrogênicos, existe uma discussão sobre o aumento de incidência de câncer colo-retal, principalmente em cólon proximal, em pacientes colecistectomizados, pela maior excreção de ácidos biliares (34, 41, 48). Porém, esta correlação nem sempre tem sido demonstrada. Na ureterossigmoidostomia, o contato da urina com a mucosa colônica aumenta o risco de câncer na medida que o tempo passa pela presença na urina de um fator carcinogênico desconhecido (51). Nas doenças inflamatórias do intestino grosso, como a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn, apesar de sabermos do maior risco do câncer colo-retal, não se conhece o mecanismo de transformação neoplásica, que parece estar correlacionado à cinética de proliferação celular. Uma dieta pobre em gordura e rica em fibras e cereais também pode diminuir o risco dessas doenças inflamatórias e conseqüentemente sua transformação neoplásica (51).

O câncer colo-retal torna-se muito freqüente nos casos de algumas doenças genéticas, como, por exemplo, a polipose familiar e a síndrome de Gardner, que não estão associadas a fatores alimentares. Porém, existem famílias sem polipose com um alto risco de câncer colo-retal, o que pode ser devido à uma excreção mais alta de colesterol, que levaria a uma

maior taxa de renovação celular da mucosa colônica. Indivíduos que recebem dietas vegetarianas e ricas em sais de cálcio apresentam uma diminuição de renovação celular e, conseqüentemente, uma diminuição do risco de câncer colo-retal (51).

Mecanismos de carcinogênese

Muitas são as observações que reforçam o conceito de que os fatores genéticos desempenham um papel no desenvolvimento das neoplasias. Entre elas, podemos citar a identificação de síndromes familiares, o descobrimento de alterações cromossômicas em células malignas e o dano do DNA após exposições a carcinógenos. A biologia molecular mostra essas alterações genéticas acompanhando a formação do tumor, incluindo mutações pontuais, rearranjo de genes, amplificação e deleção de genes específicos (50).

A maioria dos carcinomas dos cólons e reto se iniciam de um adenoma. Por isso, alguns estudos avaliam as alterações genéticas celulares em cada uma das fases do desenvolvimento tumoral.

O acúmulo de várias alterações genéticas pequenas podem levar à transformação neoplásica, cada uma delas desempenhando um determinado papel. Dois tipos de alterações genéticas principais são vistas: a ativação mutacional de proto-oncogenes celulares, levando a uma transformação para oncogenes celulares, especificamente a ativação de um dos oncogenes ras; a inativação mutacional dos genes supressores de crescimento tumoral (49, 50).

Os tumores colo-retais crescem seguindo uma evolução clínico-patológica bem definida, começando por uma hiperproliferação de células epiteliais colônicas, identificada por técnicas de marcação "in situ" de DNA. Se o primeiro evento na carcinogênese for mutacional, neoplasias originárias de hiperproliferação do epitélio podem ter uma composição monoclonal, a partir de uma única célula-mãe. Por outro lado, se o primeiro evento representou um efeito de campo associado a diferenciação celular aberrante, poderemos encontrar uma composição policlonal. Os tumores colônicos, incluindo pequenos adenomas, são monoclonais, ao contrário do epitélio normal ao redor, que tem composição policlonal (20, 50).

A base da expansão clonal pode ser explicada por alterações genéticas nas diferentes fases do desenvolvimento tumoral. Embora muitas alterações genéticas específicas sejam conhecidas e correlacionadas com o crescimento tumoral, outras alterações inespecíficas também podem conferir instabilidade genômica, como, por exemplo, a hipometilação do DNA. A metilação é importante na regulação da expres-

são do gene e na condensação do cromossomo, e o exame do DNA de pequenos adenomas revela a perda de um grande número de grupos metil, da ordem de 10 milhões por célula, podendo levar a uma não-disjunção mitótica, a qual, por sua vez, pode resultar em perda ou ganho de cromossomos (50).

Três tipos de alterações genéticas podem ativar os oncogenes celulares: mutação pontual, amplificação e rearranjo. Porém, as mutações pontuais têm sido apontadas como mais importantes no desenvolvimento dos tumores colônicos, pois metade de todos os carcinomas e grandes adenomas tem essa alteração no gene *ras*, mais freqüente no gene *K-ras*. Ao contrário dos adenomas menores de 1,0cm, onde raramente essas mutações estão presentes (9).

A perda de várias regiões cromossômicas ocorre em células de tumores colônicos, e isso tem sido interpretado como evidência de que células nas regiões afetadas contêm genes supressores de tumor, pois estes regulariam o crescimento e a diferenciação celular, suprimindo indiretamente o crescimento tumoral. Nas síndromes que predispõem ao aparecimento de tumores ocorre uma inativação da linhagem germinativa de uma cópia de um determinado gene supressor de tumor. Com esse gene inativado, como, por exemplo, através da deleção de um cromossomo, uma única cópia permanece, e se qualquer evento genético ocorre, como, por exemplo, a mutação pontual a nível somático, a célula contendo esta mutação ficará sem a cópia funcional daquele gene, resultando em crescimento tumoral (23, 28, 50).

Perdas em três regiões cromossômicas estão freqüentemente relacionadas às neoplasias colônicas, cada uma delas codificando para um gene supressor de tumor: o gene *p53* no cromossomo 17p, o gene *DCC* no cromossomo 18q, e uma região do cromossomo 5q, que é responsável pela polipose familiar, mas também tal região está perdida em muitos pacientes com carcinomas colo-retais não-hereditários. Outros braços cromossômicos que também podem apresentar deleções em até metade dos casos estudados são: 1q, 4p, 6p, 6q, 8p, 9q e 22q (1, 2, 3, 50).

Concluindo, oncogenes ativados podem promover crescimento tumoral e a ausência de genes supressores de tumor desregula o crescimento tumoral. Porém, o caminho parece estar dirigido para estabelecer fatores prognósticos através das alterações genéticas, ou seja, tumores com muitas alterações desse tipo estariam altamente relacionados com uma tendência de causar metástases (50).

Diagnóstico

O diagnóstico precoce dos tumores colo-retais, assim como nas demais neoplasias, é de fundamental importância

para bons resultados de tratamento. Para que isso ocorra, além de realização de programas de educação da população, o médico deve estar atento ao avaliar um paciente com queixas relativas ao sistema digestivo, nunca deixando de fazer um simples toque retal. Alterações do hábito intestinal, suspeitas de sangramento via anal, anemia, emagrecimento, dor abdominal, muco nas fezes e tenesmo são sinais e sintomas altamente sugestivos de neoplasias colo-retais. História familiar de polipose ou câncer colo-retal também devem alertar o médico para uma investigação mais detalhada (13, 47).

Além da avaliação loco-regional, que deverá ser realizada preferencialmente por colonoscopia, deverá ser realizada também uma avaliação da disseminação sistêmica da doença, com estudo tomográfico do abdome, principalmente do fígado, e dos pulmões. Para os tumores do reto, o ultra-som transretal tem um grande valor, no sentido de avaliar a infiltração tumoral na parede intestinal e estruturas adjacentes, além de diagnosticar linfonodos pélvicos suspeitos (12, 24, 32, 54). Os marcadores tumorais mais utilizados para os tumores colo-retais são o antígeno carcino-embriônico (CEA) e o CA19-9, este com menor sensibilidade. Porém, o valor dos marcadores se torna relativo quando estão em níveis normais antes do início do tratamento, perdendo assim o seu principal papel, que é a monitorização das recidivas (43).

Tratamento

Se o diagnóstico dos tumores colo-retais for realizado precocemente, como por exemplo em pequenos pólipos, muitas vezes seu tratamento poderá ser realizado por meio de ressecções endoscópicas, evitando assim uma laparotomia (32).

O tratamento dos adenocarcinomas dos cólons é basicamente cirúrgico, realizando-se as colectomias clássicas, dependendo do segmento a ser removido. As cirurgias devem ser realizadas sem manuseio excessivo do tumor, com secção do mesocólon seguindo em direção à origem do tronco vascular, onde deve ser feita a ligadura (5). A ooforectomia bilateral deve ser realizada em mulheres pós-menopausadas, porém, é discutida nas pré-menopausadas (6, 27). O estabelecimento de fatores prognósticos de risco é feito basicamente pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica, que portanto tem importância fundamental e deve ser detalhado com relação a invasão do tumor na parede intestinal (T), diferenciação celular (G), invasão de espaços perineurais, embolização vascular e linfática, dissecação de linfonodos epicólicos, pericólicos e do tronco vascular separadamente, com número de linfonodos livres e comprometidos (N) (17, 18, 35).

O tratamento do adenocarcinoma do reto também é basi-

camente cirúrgico, exceção feita a poucos casos. Porém, hoje a radioterapia pré-operatória tem um lugar bem estabelecido, diminuindo as taxas de recidiva local e aumentando as taxas de sobrevivência, principalmente quando o tumor se localiza até 8 cm da linha pectínea, por ação principalmente nos microlinfáticos. A dosagem deve ser em torno de 45Gy, divididas em sessões de 1,8 a 2,0 Gy.

Em alguns casos chega a acontecer uma regressão completa da lesão. Não devemos esquecer que na escopia apenas a superfície da mucosa está sendo vista, podendo haver doença intramural ou linfonodal ocultas. Em pacientes selecionados, com doença superficialmente infiltrativa na parede retal, a radioquimioterapia exclusiva pode ser indicada, porém, com doses totais mais elevadas, chegando até 7,0 = Gy e utilizando concomitantemente basicamente o 5-fluorouracil, com finalidade principal de potencialização do tratamento irradiante. Nesses casos, a braquiterapia com moldes ou implantes poderá fazer a complementação até essa dose. Uma nova opção em nosso meio, indicada para tumores pouco extensos e pouco infiltrativos, é a utilização de aparelhos de alta taxa de dose (high dose), com planejamento computadorizado, que proporciona uma significativa diminuição no número de sessões de radioterapia (15, 16, 22, 40, 44, 52).

Com relação à cirurgia para os tumores do reto, podemos considerar as que preservam ou não o esfíncter anal. Para os tumores baixos, onde não seja possível conseguir uma margem mínima de mucosa sadia de 3 a 5cm entre o tumor e a secção do reto, dependendo do tamanho da lesão, a cirurgia indicada é a amputação abdominoperineal clássica. Para os tumores do reto alto, a cirurgia indicada é a ressecção anterior com anastomose colo-retal manual ou mecânica. Fica, portanto, a discussão para os casos com lesões do reto médio, onde a indicação do tipo de cirurgia deverá levar em conta os seguintes fatores: margem mínima de mucosa sadia de 3 a 5cm, dependendo da extensão da lesão, tanto intraluminal, como o crescimento em lateralidade, na direção da parede pélvica; condições gerais do paciente (5).

No caso de se optar por uma cirurgia com preservação de esfíncter temos três opções básicas: retossigmoidectomia abdominal-transanal, com ou sem mucosectomia e anastomose colo-anal manual via anal; retossigmoidectomia abdominal com anastomose colo-anal com duplo grampeamento, sendo que primeiramente se fecha o ânus com o aparelho reto por via abdominal e depois, com o aparelho circular sem a ogiva, perfura-se o ânus grampeado anteriormente, por via perineal, recolocando-se a ogiva após e procedendo-se a anastomose do cólon com o ânus; retossigmoidectomia abdominal trans-sacral (5, 8, 33, 55).

A realização de colostomia nas cirurgias com preservação de esfíncter deve acontecer apenas quando as condições técnicas da anastomose não forem adequadas, pois a radioterapia pré-operatória, por si só, é discutida como fator de risco para fistulas (5, 44).

Para o estudo de fatores prognósticos de risco na peça cirúrgica, os cuidados com o exame anatomopatológico devem ser os mesmos analisados para os adenocarcinomas dos cólons, inclusive com achado de componente mucinoso (17, 46).

Uma crítica aos tratamentos não-adjuvantes para tumores retais é que estes alterariam o aspecto microscópico das células neoplásicas, dificultando assim o estabelecimento correto dos fatores prognósticos (14).

As cirurgias de ressecção local para tumores do reto devem sempre ser lembradas, porém, têm indicação restrita devido à limitação dada pelas pequenas dimensões da lesão, fato raro em nosso meio. Devem ser realizadas de forma curativa pelo cirurgião, ressecando-se toda a espessura da parede do reto, com margens adequadas, de no mínimo 1,0cm. Os acessos cirúrgicos para essas cirurgias podem ser: abdominal trans-retal; anal; trans-sacral; perineal lateral (5, 45).

Em contrapartida às pequenas ressecções locais, as extensas cirurgias múltiplas ou ampliadas englobando outros órgãos e/ou estruturas envolvidas pelo tumor primário, que ocorrem principalmente nas neoplasias dos cólons, também devem ser indicadas, desde que sejam curativas, seguindo os princípios básicos da cirurgia oncológica (10, 11, 26).

As cirurgias de ressecção de metástases, tanto pulmonares como hepáticas, também estão indicadas para tumores colo-retais, desde que sigam alguns parâmetros pré-estabelecidos: ausência de atividade tumoral em outro local; condições de realização de uma cirurgia com intenção curativa; longo período de duplicação celular; número de lesões metastáticas compatível com a cirurgia proposta; condição clínica geral do paciente compatível com o tratamento proposto (19, 36, 39).

Quanto aos resultados de quimioterapia adjuvante para carcinoma colo-retal, nos últimos 5 anos, mais de 500 artigos foram publicados (37, 38, 53, 56). Os índices de falha local pós-tratamento, para câncer retal, variam de 11% a 48%, dependendo de vários fatores de risco, e as metástases podem ocorrer em 7,7% a 31% dos casos (5). Por isso, advoga-se o uso de radioterapia e quimioterapia em determinados casos de alto risco para falha do tratamento cirúrgico em pacientes portadores de tumores do reto (5). As taxas de falha local para os casos de câncer de cólon são bem mais baixas, variando de 3,9% a 12,2%, e as metástases podem ocorrer em 12,2% até 30,8% dos casos (5).

Para pacientes portadores de tumores de cólon, poucos

autores indicam a radioterapia neoadjuvante ou adjuvante, estando a quimioterapia indicada de forma mais unânime em pacientes de risco para falha no tratamento cirúrgico (7).

Apesar de termos conhecimento dos principais fatores prognósticos já citados, muitas vezes fica muito difícil para o médico prever qual o paciente que vai realmente apresentar uma falha, principalmente para os casos de risco intermediário.

Com relação às drogas mais utilizadas na quimioterapia adjuvante para os tumores colo-retais, temos em primeiro lugar o 5-fluorouracil (5-FU), que pode ser modulado com o ácido folínico, ou associado com o levamisole. Estes esquemas são atualmente os mais utilizados, ficando as associações com outras drogas, como a mitomicina, methotrexate ou cisplatina, reservadas para as falhas (4, 21, 25, 29, 42). Vários autores mostram resultados não só de aumento do intervalo livre de doença, mas também uma melhora nas taxas de sobrevivência global e livre de doença, em pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia adjuvante com 5-FU e levamisole ou ácido folínico (42).

Perspectivas futuras

Os tumores colo-retais têm excelente prognóstico quando diagnosticados precocemente, por isso os esforços futuros deverão se concentrar em métodos eficazes para rastreamento de populações de risco, principalmente através de técnicas de biologia molecular, analisando componentes celulares que podem até ser separados das fezes. Com relação ao tratamento, a abordagem multidisciplinar deve se estabelecer como primordial para os pacientes portadores de adenocarcinoma colo-retal, visando principalmente associar baixos índices de falha com baixa agressividade terapêutica, no que tange à quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A qualidade de vida do paciente oncológico deve ser tão importante quanto o tempo de sobrevivência que terá, porém, isto não significa deixar de realizar cirurgias com colostomias definitivas, e sim que o oncologista deve sempre ter em mente um equilíbrio entre o custo e o benefício de um tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico, com intenção paliativa ou curativa.

Summary

The authors present epidemiologic data of colorectal cancer showing a high incidence in developed countries they analysis the risk factors: poor fiber and rich fat diet. Molecular biology aspects of colorectal cancer development are presented. Surgery is the main method of treatment, although chemotherapy have been used on the last years for high risk patients with colorectal cancer; and radiation therapy for rectal cancer. The treatment with radiation therapy and chemotherapy for rectal adenocarcinoma is still investigative, but may be used in very well selected cases.

Referências bibliográficas

- 1 - BAKER, S. J. et al. - Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*, 244: 217-21, 1989.
- 2 - BAKER, S. J. et al. - Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. *Science*, 249:912-8, 1990.
- 3 - BARDI, G. et al. - Cytogenetic aberrations in colorectal adenocarcinomas and their correlation with clinicopathologic features. *Cancer*, 71:306-14, 1993.
- 4 - BOTTERO, G. et al. - 5-fluorouracil and folinic acid as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:220, 1993.
- 5 - COHEN, A. M. - Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol*, 18:381-7, 1991.
- 6 - CUTAIT, R.; LESSER, M. L. & ENKER, W.E. - Prophylactic oophorectomy in surgery for large bowel cancer. *Dis Colon Rectum*, 26:6-11, 1983.
- 7 - DUTTENHAVER, J. R. et al. - Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. *Cancer*, 57:955-63, 1986.
- 8 - FAZIO, V. W. - Cancer of the rectum - sphincter-saving operation: stapling techniques. *Surg Clin North Am*, 68: 1367-82, 1988.
- 9 - FORRESTER, K. et al. - Detection of high incidence of k-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature*, 327:298-303, 1987.
- 10 - GALL, F.P. et al. - Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 30:337-41, 1987.
- 11 - GENTIL, F. C. et al. - Ressecções múltiplas no tratamento do câncer avançado do cólon. *Rev Bras Coloproctol*, 9:93-101, 1989.
- 12 - GLASER, F. et al. - Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Ann Surg*, 217:64-71, 1993.
- 13 - GOLIGHER, J. C. - Incidência y anatomia patológica del carcinoma del colon y recto. In: *Cirugía del ano, recto y colon*. 2 ed. Barcelona, Salvat, 1987, p. 412-49.
- 14 - GONZALEZ, H.; RUIZ, M. H. & GRASES, P. J. - Colorectal cancer: anatomopathological findings in 100 cases treated with surgery. *Gen*, 44:134-40, 1990 (abstract).
- 15 - GRIEM, K. L. - Radiation therapy in the management of rectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 3:104-14, 1989 (abstract).
- 16 - GUNDERSON, L. L. & MARTENSON, J. A. - Radiation therapy in colorectal cancer. In: BRAIN, M. C. & CARBONE, P. P. (eds.). *Current therapy in hematology-oncology*. Toronto, BC Decker, 1988, p. 194-200 (abstract) (current therapy series, 3).
- 17 - HERMANEK, P. & SOBIN, L. H. (ed.) - Classification of malignant tumors (TNM): colon cancer. Berlin, Springer-Verlag, 1987, p. 47-9.
- 18 - HERMANEK, P. - Colorectal carcinoma: histopathological diagnosis and staging. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 3:511-29, 1989 (abstract).
- 19 - HUGHES, K. S. et al. - Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: a multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*, 31:1-4, 1988.
- 20 - JESSUP, J. M. & GALLICK, G. E. - The biology of colorectal carcinoma. *Curr Probl Cancer*, 16:264-327, 1992.
- 21 - JONES, D. V. et al. - A randomized phase 3 study of 5-fluorouracil (5FU), and high dose folinic acid (FA) versus 5FU plus FA with methyl-CCNU (Me-CCNU) for patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:217, 1993.
- 22 - KENNEDY, D. K. et al. - Design and dose distribution for rectal applicators for the high dose rate remote afterloading iridium-192 brachytherapy system. *Med Dosim*, 14:209-18, 1989.

- 23 - KERN, S. E. et al. - Allelic loss in colorectal carcinoma. *JAMA*, 162:3099-103, 1989.
- 24 - KNOL, J. A. et al. - Comparisons of dynamic infusion and delayed computed tomography, intraoperative ultrasound, and palpation in the diagnosis of liver metastasis. *Am J Surg*, 165:81-7, 1993.
- 25 - KOSMIDIS, P. et al. - Fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) with or without a2b-interferon (IFN) in advanced colorectal cancer: a prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:211, 1993.
- 26 - LANDERCASPER, J. et al. - Treatment and outcome of right colon cancers adherent to adjacent organs or the abdominal wall. *Arch Surg*, 127:841-5, 1992.
- 27 - LASH, R. H. et al. - Intestinal adenocarcinoma metastatic to the ovaries: a clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol*, 11: 114-21, 1987.
- 28 - LAW, D. J. et al. - Concerted nonsynthetic allelic loss in human colorectal carcinoma. *Science*, 241:961-5, 1988.
- 29 - LEVI, F. et al. - Combined infusion of 5-fluorouracil (5FU), folinic acid (FA) and oxaliplatin (L-OHP) against metastatic colorectal cancer: pitfalls of drug admixture and large reduction of toxicity through circadian rhythm-modulated drug delivery. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:213, 1993.
- 30 - LEVIN, B. - Nutrition and colorectal cancer. *Cancer*, 70:1723-6, 1992.
- 31 - MARKOWITZ, S. et al. - Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case control study. *Int J Epidemiol*, 21: 1057-62, 1992.
- 32 - MATTER, S. E. & CAMPBELL, D. R. - Significance of distal polyps detected with flexible sigmoidoscopy in asymptomatic patients. *Arch Intern Med*, 152:1776-80, 1992.
- 33 - MINSKY, B. D. & COHEN, A. M. - Conservative management of invasive rectal cancer: alternative to abdominoperineal resection. *Oncology*, 3:136-42, 1989.
- 34 - NARISAWA, T. et al. - The correlation between cholecystectomy and fecal bile acids, and large-bowel cancer induced with 1,2 dimethylhydrazine in mice. *Dis Colon Rectum*, 28:27-30, 1985.
- 35 - NICHOLLS, R. J. et al. - The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg*, 69:404-9, 1982.
- 36 - NORDLINGER, B. et al. - Hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann. Surg.*, 205:256-63, 1987.
- 37 - O'CONNELL, M. et al. - An intergroup trial of intensive course 5FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:190, 1993.
- 38 - O'CONNELL, M. et al. - Protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5FU) as a component of effective combined modality postoperative surgical adjuvant therapy for high risk rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:193, 1993.
- 39 - OKUYAMA, K. et al. - Signification of liver metastasis of colorectal cancer with special reference to recurrence in the residual liver after hepatic resection. *Gan to Kagaku Ryoho*, 19:1511-4, 1992. (abstract)
- 40 - PAPILLON, J. et al. - Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 17:1161-9, 1989.
- 41 - PAUL, J. et al. - Increased incidence of gallstones and prior cholecystectomy in patients with large bowel cancer. *Am J Gastroenterol*, 87:1120-4, 1992.
- 42 - PIEDBOIS, P. et al. - Evaluation of a follow-up procedure in patients receiving adjuvant chemotherapy for resectable colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:209, 1993. (abstracts)
- 43 - PUTSKI, H. et al. - Comparison of tumor markers CEA, TPA and CA19-9 in colorectal carcinoma. *Cancer*, 59:223-6, 1987.
- 44 - SARASHINA, H. et al. - Effects of preoperative radiotherapy on colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 33:1017-25, 1990.
- 45 - SHAFIK, A. - Local excision of rectal cancer: report of a technique and results. *Eur J Surg Oncol*, 18:262-7, 1992.
- 46 - SUMA, K. S. & NIRMALA, C. - Mucinous component in colorectal carcinoma, prognostic significance: a study in a south Indian population. *J Surg Oncol*, 51:60-4, 1992.
- 47 - ULSPERGER, E. & HOFBAUER, F. - The use of epidemiology for screening and early detection of cancer: examples from Austria. *Neoplasma*, 39:185-8, 1992.
- 48 - VASALLO, A. et al. - Adenomatous polyps in colon and rectum after cholecystectomy. *Gen*, 45:46-50, 1991.
- 49 - VOGELSTEIN, B. et al. - Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*, 319:525-32, 1988.
- 50 - VOGELSTEIN, B. - Genetic alterations in colorectal tumors. *Adv Oncol*, 7:3-6, 1991.
- 51 - WEISBURGER, J. H. - Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Sem Oncol*, 18:316-36, 1991.
- 52 - WILLETT, C. G. et al. - Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*, 15:371-5, 1992.
- 53 - WOLMARK, N. et al. - Leucovorin-modulated 5FU (LV-FU) as adjuvant therapy for primary colon cancer: NSABP C-03. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:190, 1993. (abstracts)
- 54 - YANES, E. et al. - Role of flexible sigmoidoscopy in early detection of colo-rectal tumors. *Gen*, 46:15-24, 1992.
- 55 - YEATMAN, T. J. & BLAND, K. I. - Sphincter-saving procedures for distal carcinoma of the rectum. *Ann Surg*, 209:1-18, 1989.
- 56 - ZANIBONI, A. et al. - FUFA increases disease-free survival (DFS) in resected B2C colon cancer (CC): results of a prospective pooled analysis of 3 randomized trials (RCTs). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12:191, 1993.