

LIMFADENECTOMIA ÎN CANCERUL COLORECTAL. STUDIUL LITERATURII DE SPECIALITATE

LORAND KISS¹, PAUL-JÜRGEN PORR², ROLAND KISS³, CSILLA KOVACS⁴, ADRIAN BOICEAN⁵

^{1,2,3,4}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, ⁵Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Cuvinte cheie: cancer colorectal, metastaza în ganglionii limfatici, limfadenectomie

Rezumat: În prezent suntem în posibilitatea de a stadializa pacienții fără să fie nevoie de îndepărtarea tumorii primare și ridicării țesutului limfatic. Suntem de asemenea capabili să prevedem modul în care tumora primară este predispusă pentru metastazare și unde va metastaza. Cancerul de rect și de colon continuă să aibă printre cele mai mari incidențe dintre tumorile solide la femei și bărbați. Pentru a defini rolul limfadenectomiei din cancerul colorectal, a fost revăzută literatura de specialitate din ultimele două decade, precum și istoricul publicațiilor. O atenție specială s-a acordat preluării statistice, a relevanței acestora, a supraviețuirii, terapiei chirurgicale, procentului de recidivă, limfadenectomiei, și în ce fel intervenția este cea mai bună metodă de a trata cancerul colorectal. Ghidurile terapeutice recomandă rezecția radicală în bloc a tumorii în segmentul de intestin aferent și ligatura vaselor sale centrale. În chirurgia cancerului colorectal, limfadenectomia sistematică a lanțului limfatic de drenaj aferent de la tumoră, și luat de-a lungul trunchiurilor arteriale de suplere vasculară, sunt incluse în rezecția tumorii. Întinderea rezecției intestinale este determinată de disecția limfatică. Rezecția intestinală este dependentă și de profunzimea invaziei tumorale (PT), în general 5 – 10 cm fiind necesare distal și proximal de tumoră. Starea nodulilor limfatici (PN) este unul din factorii cei mai importanți. Numărul total de NL poate fi influențat de operator, bolnav și patologul examinator. Studiile noi existente arată că numai un mic subgrup din pacienți beneficiază de limfadenectomia radicală, și datorită faptului că astăzi nu putem identifica această categorie de bolnavi, în pre și intraoperator, continuăm să efectuăm limfadenectomia radicală. În prezent, nu este încă foarte bine definit și definitivat rolul nodulului limfatic santinelă (NLS).

Keywords: colorectal cancer, lymph node, metastasis, lymphadenectomy (LAE)

Abstract: Soon we will be able to stage patients without needing to remove the primary tumor and surrounding lymphatic tissue. Soon we will be able to predict which primary tumors have a predisposition to metastasize and where they will metastasize. Colon and rectal cancer continue to be among the highest incident solid tumors in males and females. In order to define the role of lymphadenectomy in colorectal carcinomas, the literature of past 20 years and the historic publications were reviewed. Special attention was given to statistical relevance, survival, surgical therapy, recurrence rates, lymphadenectomy, and which operation is the best to treat colorectal cancer. The guidelines recommend the radical enblock resection of the tumor bearing bowel with central ligation of its vessels, although evidence supports this is limited. In colorectal cancer surgery, the systematic lymphadenectomy of the lymphatic drainage also the arterial blood supply are included in resection. The extent of intestinal resection is determined from the lymphatic dissection. The bowel resection is depending on the tumor depth invasion (pT). – a 5-10 cm resection margin proximally and distally. The lymph node status (pN) is one of the most important prognostic factors. The total number of lymph nodes can be influenced by the surgeon, patient and the pathologist. New studies exist, which show that only small subgroups of patients receive a prognostic benefit from radical lymphadenectomy and because we cannot yet identify these patients pre- or intraoperatively, we continue to perform radical lymphadenectomy. The role of the sentinel lymph node (SLN) is yet unclear.

Rolul exact al limfadenectomiei (LAE) rămâne incert, în primul rând datorită lipsei datelor prospective randomizate și controverselor în interpretarea și extensia LAE, precum și datorită validării diferite a datelor existente în literatură și a semnificației și importanței statistice a publicațiilor care sunt și ele neclare.(1,2,3,4)

Sunt multe trialuri nerandomizate retrospective și prospective cu rezultate statistice semnificative asupra supraviețuirii și ratei recidivei locale sau la distanță.

Efectuarea rezecției în cancerul colorectal trebuie realizată cu tehnica „va - touch”, întrucât experiența a arătat riscul diseminării celulelor tumorale în circuitul sanguin, în cazul când tumora se manipulează manual, în cursul rezecției.(5,6)

Raționamentul LAE în chirurgia cancerului colorectal
Supraviețuirea slabă, recidiva locoregională după rezecția colo-rectală este în corelație cu prezența tumorilor reziduale acute sau a micrometastazelor nedecelate din sistemul

¹Autor corespondent: Kiss Lorand, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: drkisslorant@yahoo.com, Tel: +40269 215050
Articol intrat în redacție în 12.04.2013 și acceptat spre publicare în 14.06.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):176-180

limfatic de la nivelul mezocolonului, al mezorectului și de la nivelul NL – paraaortici.(7)

În aproximativ 85% din cazurile cu prezența infiltrației tumorale a marginilor de rezecție sau prin metastaze limfactice (N+), se dezvoltă recidivă locală.(8,9)

Scopul LAE este de a ridica în bloc toți NL- potențiali pozitivi, întrucât starea limfatică (N), prezența metastazelor (M) și starea tumorii reziduale (R), reprezintă cei mai importanți factori prognostici.

Realizarea unei stadializări tumorale corecte, necesită o limfadenectomie adecvată, ceea ce conduce la indicația terapiei adjuvante în cancerul colorectal în stadiul III.(10) Rezeția țesutului limfatic este tratamentul de ales, întrucât diferențierea dintre procesul inflamator și invazia malignă este apreciată corect doar în 50% de către chirurg (11), și investigațiile preoperatorii sunt corecte în 84%.(12) În 1982, Bill Heald a introdus tehnica exciziei totale de mezorect (ETM), în care mezorectul este ridicat complet, cu păstrarea fasciei mezorectului „plan avascular”. Această tehnică păstrează plexul nervos autonom și extirpă în totalitate nodulii limfatici regionali.(13) În chirurgia cancerului de rect, marginea de rezecție circumferențială se definește de către fascia mezorectală, ceea ce corespunde marginii „circumferențiale” a limfodectomiei.(14)

Heald și colaboratorii au demonstrat influența ETM în incidența recidivelor locale, cu o incidență de 4,5% în 470 de pacienți operați cu cancer de rect în stadiul II – III, în intervalul 1987-2000 (15). Recidiva locală a fost decelată în 2% din cazuri în stadiul I UICC, 4% în UICC II și 7,5% în stadiul UICC III. Întrucât mai multe studii au arătat că nu se observă depozite tumorale în mezorect la mai mare distanță distală de tumoră de 4,0 cm, în tumorile 1/3 proximale a rectului (efectuarea exciziei parțiale a mezorectului) până la linia ridicărilor anali asigură siguranța oncologică adecvată.(16,17)

Grupul de studiu german al cancerului de rect a efectuat un trial multicentric examinând impactul exciziei parțiale a mezorectului, comparând-o cu ETM în cancerul 1/3 proximal a rectului (SAST-05 trial). Metastaze în nodulii limfatici pot fi decelați și în partea distală a mezorectului, în tumorile 1/3 medii sau inferioare a rectului. Rezeția anterioară joasă trebuie să includă ETM până la stratul muscular pelvin.(18,19)

Cancerul rectal metastazează în căile de drenaj limfactice ale sistemului arterial mezenteric inferior (ANI). Studiul publicat de Lange și colab., prin examinarea a 23 de publicații, aduce concluzia că există evidență insuficientă pentru recomandarea ligaturii înalte al AMI la procedură standard, aceasta afectând și inervația prin sistemul nervos pelvin autonom (20%). Autorii concluzionează că ligatura distală de AMI este mai puțin invazivă (20%). Pacienții fără metastaze limfactice sau cei cu un număr mic de noduli limfatici metastatici (N+) perirectali, nu necesită ligatura înaltă a AMI însoțită de limfadenectomia nodulilor limfatici centrali (N3), întrucât aceștia nu conțin metastaze macro sau microscopice, motiv pentru care pacienții care beneficiază de ligatura înaltă a AMI, sunt cei la care este reală existența N+ în stația N3. Metaanaliza publicată de Georgian și colab. în Lancet Oncology 2009, pe tema evaluării a 20 de studii cuprinzând 5502 bolnavi, privind performanța limfadenectomiei laterale (extensive) în cancerul de rect, a arătat clar lipsa unui beneficiu asupra supraviețuirii, lipsa reducerii metastazelor la distanță lipsa limfadenectomiei extensive.(21)

Metastazele în nodulii limfatici (N+) din cancerul de colon și rect

Studiul anatomic realizat de Clogg, Jamieson și Dobson a probat importanța informației asupra fenomenului

obișnuit al diseminării continue (stepwise) limfactice a celulelor tumorale către nodulii limfatici epicolici și paracolici, intermediari și centrali din cancerul de colon.(7) Incidența metastazelor paradoxale (aberante) („skip metastases”) la nivelul originii AMI în cancerul de sigmoid sau de rect variază între 1-17%.(7,22)

În cancerul colorectal (CCR), diseminarea limfatică urmează calea anatomică a rețelei limfactice, cu drenaj uni sau bilateral a limfei în raport cu topografia tumorii, cu o rată de 3% a metastazelor aberante (23). În CCR, metastazele limfactice sunt corelate cu tipul tumorii, gradul de diferențiere histologică, profunzimea invaziei tumorii (PT) și prezența invaziei limfactice (N+) (24). La pacienții cu CCR, prezența N+ este constantă între 2% - 17% în stadiul pT1 (25%).

În stadiul pT2, riscul N+ crește de la 10% în tumorile bine diferențiate, un risc de diseminare moderat, la 45% în tumorile cu risc de diseminare mare, iar pentru pT3-pT4, acest risc crește de la 27% la 72% în tumorile agresive. De altfel, numai în stadiul pT2 din tumorile mai puțin agresive este indicată chirurgia locală fără limfadenectomia radicală.(24,25)

În publicația lui Derwinger și colab. privind rolul migrării stadiale în CCR și relația sa privind o mai bună evaluare limfatică, autorii au observat o tendință în migrația stadială de la stadiul I/II către stadiul III, și că numărul de N.L. evoluat prezintă impact asupra supraviețuirii în stadiul II.(26,27)

Importanța numărului total de N.L. rezecați

În prezent, stadializarea histopatologică a CCR rămâne baza unică pentru stabilirea prognosticului. Mai multe studii publicate au evidențiat impactul prognostic al numărului de noduli limfatici rezecați în CCR. Tagliacazza și colab. susțin efectuarea limfadenectomiei mezenterice de rutină în hemicolectomia dreaptă, cu evidențierea vaselor mezenterice superioare retromezocolic.(28)

Rezultatele la 60 de pacienți nu au fost statistic semnificativ mai bune în comparație cu hemilectomiile convenționale.(29)

Vatter și colaboratorii au examinat evoluția dintre pronostic și numărul de NL examinați în st II. Derwinger și colaboratorii au comparat două perioade de 5 ani, găsind o creștere semnificativă în numărul de NL N+ și o tendință la migrație stadială de la stadiile I, II către stadiul III. Cu aceste observații, studiul a contribuit la creșterea numărului de cazuri cu indicație pentru chimioterapia obișnuită. Derwinger a găsit că numărul de NL examinați a avut un impact asupra supraviețuirii în st II.(26,27)

Ghidurile actuale recomandă rezecția a 12 NL și examinarea acestora pentru o stadializare adecvată în CCR.(28,33)

Definiția disecției nodulilor limfatici în tratamentul chirurgical din cancerul de colon variază semnificativ. Dacă pentru unii autori, „excizia limfatică intensă” înseamnă doar rezecție colică excesivă, alți autori consideră necesară evitarea retroperitoneală completă a tuturor țesuturilor de la marginea inferioară pancreatică, până la limita cavității pelvine. Distribuția trebuie făcută între LAE mezenterică și extramezenterică.

Există confuzie asemănătoare în terminologia disecției NL-pelvine în cancerul de rect, creând varietăți inoperabile ale intervențiilor și trailurilor clinice.(34-37).

Excizia totală de mezorect (ETM)

Heald și colab. (13), Scote și colab. (38) au publicat ETM, la o nouă intervenție pentru cancerul de rect, bazată pe evidența metastazelor izolate din mezorect, distal de tumora primară. În 50 de cazuri cu ETM și limfadenectomie proximală radicală realizată prin ligatura AMI la 1,0 cm de emergența din aortă și ligatura venei mezenterice inferioare la 1,0 cm distal de

vena splenică însă fără „evidare preoretică” extramezenterică, nu au fost decelate recidive după 2 ani, însă au fost înregistrate metastaze hepatice în 8% din cazuri precum și o rată semnificativă de complicații fiind înregistrate procente de 18% de fistulă anatomică.

Publicațiile lui Mac Farlave și colab. (39), precum și de la alți autori, excizia mezenterului cu o entitate vasculolinfatică destinată reduce incidența recidivelor locale, chiar și atunci când marginile laterale ale rezecției au fost histologic invadate.(40-44)

Situația prezentă a proporției nodulilor limfatici în prognostic și supraviețuire în CCR

Berger și colaboratorii au publicat primii, impactul prognostic al proporției nodulilor limfatici denumirea fiind cunoscută ca rația nodulilor limfatici (RNL) în cancerul de colon (45%) este definită prin proporția nodulilor limfatici invadați(N+) în comparație cu numărul total de NL rezecați.

Nr N+/Nr NL totali

Berger și colaboratorii au folosit datele trialului Intergrup 0089 din cancerul de colon (3411 cazuri), în care au fost încadrați pacienții cu chimioterapie adjuvantă din st.II și st. III de cancer de colon. În acest stadiu, cu analize multivariate, RNL a fost un factor de pronostic independent pentru supraviețuirea generală și pentru supraviețuirea liberă de boală la pacienții cu mai mult de 10 NL rezecați din prima rezecție. Aceste rezultate le-am constatat și noi în 345 de cancere colorectale rezecate și cu examinarea histopatologică a numărului de NL.(46,47)

DeRidder și colab. au publicat mai multe serii cu 26181 de pacienți, luate din datele SEER, bolnavii fiind în st III(48). Au folosit metode statistice pentru a identifica că RNL de 0,4 reprezintă un element de pronostic major de diferențiere, fiind și un factor prognostic independent interesant (RNL). În studiile lui Berger, DeRidder și colab., numărul mediu al nodulilor limfatici rezecați a fost mic, cu 10 și 11 NL.

Wang și colab. (33) au folosit datele SEER pentru examinarea a 24.477 de pacienți în st.III de cancer de colon, cu scopul de a vedea dacă numărul total de NL reprezintă un factor independent de prognostic după efectuarea RNL. În acest studiu, pacienții cu 12 sau mai mulți NL rezecați au prezentat o supraviețuire mai bună, decât cei cu mai puțin de 12 NL rezecați.

A fost foarte interesant că pacienții cu 12 NL sau mai mulți rezecați au avut o supraviețuire mai slabă, raportat la cei cu mai puțin de 12 NL rezecați, dacă RNL a fost de peste 0,25.

Derwinger și colab. au examinat impactul prognostic al RNL în CCR din stadiul IV (26,27), găsind că RNL este un factor prognostic în CCR din st. IV și poate fi folosit pentru a diferenția grupele din st. IV pe categorii de prognostic.

Studiile lui Park și colab., a lui Frederique și colab., studiile altora, precum și studiile noastre au confirmat că RNL este cel mai important factor prognostic în supraviețuirea pacienților cu CCR.(49-59)

Marginile de rezecție intestinale și nivelul de ligatură a trunchiului central în CC și nivelul de ligatură de ANI (arteră mezenterică inferioară) în cancerul de rect.

ANM poate fi ligaturată în chirurgia cancerului sigmoidian, rectal, imediat după emergența din aortă „ligatură înaltă”, sau după emergența arterei colice stângi din AMI (ligatură joasă).

În ghidurile actuale pentru cancere de colon, rezecția în bloc, cuprinzând limfadenectomia sistematică prin ligatura arterei primare și rezecția segmentelor proximale și distale colice în raport cu tumora primară, la distanță de 10-5 cm de marginile tumorii este completă.

Toyota și colab. au examinat extensia limfadenectomiei din cancerele de colon drept.(60) În acest studiu, în majoritatea rezecțiilor curative pentru cancer de colon drept, metastazele în nodulii limfatici epiploici și paracolici (N+), au fost decelate la mai puțin de 10 cm față de limitele proximale și distale ale piesei de rezecție. Sub 1% din nodulii pozitivi (N+) au fost localizați dincolo de 10 cm distanță de tumoare, NL- centrali au fost infiltrați în 3,2-3,5% din cazuri.

În experiența noastră, în limfografia intraoperatorie din cancerele digestive (peste 170 de cazuri), metastazele observate prin salturi peste stații, în cancerele de colon drept, mai ales în cele localizate pe transvers, reprezintă o problemă reală, privind extensia limitelor de rezecție colică.(61)

În publicațiile lui Hida și colab. (62) cu 174 de pacienți tratați cu cancere de colon, autorii au găsit în privința diseminării pericolice, următoarele aspecte: distanța proximală și distală a metastazelor de la tumora primară a fost de 2,5 cm în pT1, sub 5 cm în pT2, sub 7 cm în pT3 în 97% și în 93% în tumorile pT4 (62). În acest studiu, diseminarea în NL centrali au fost: 0% în pT1 și pT2, 15,3% în pT3 și 22,2 în pT4 tumori. După aceste rezultate, Hida și colab (62) au propus neefectuarea disecției NL-centrali în tumorile pT1, pT2, marginile proximale și distale ale rezecției și să se practice la 3 și 5 cm în pT4, pT1 și pT2. Însă în pT3 și pT4, limfadenectomia centrală trebuie efectuată în extinderea marginilor proximale și distale ale rezecției de 7 cm de tumoră.

Într-o altă publicație, Kanemitsu și colab. (64) au găsit în 11888 de pacienți numai în 1,7% din cazuri infiltrația tumorală a nodulilor centrali de-a lungul AMI (stația 253 a clasificării japoneze). În opinia acestui colectiv beneficiul ligaturării înalte a AMI de rutină a fost redusă (1,7%) și numai 0,7% din pacienții cu cancer de sigma și rect au fost tratați cu ligatură înaltă a AMI.

Studierea sistematizată, publicată de Lange și colab. (63) privind literatura, autorii găsesc 23 de articole care au evaluat pacienții cu CCR, a arătat că literatura redă date insuficiente pentru ca ligatura înaltă să fie tehnica de ales. Ligatura joasă de AMI este mai puțin invazivă din punct de vedere anatomic, respectând circulația și inervația autonomă, fiind considerată metoda de preferat, întrucât ligatura înaltă a AMI scade perfuzia și inervația segmentului intestinal proximal de la nivelul anastomozei.(64-67).

Concluzii:

Extinderea limfadenectomiei în CR este dată de fascia mezorectului, starea NL, RNL și marginile circumferențiare sunt factori de prognostic importanți în CCR. Starea NL este elementul cel mai important în stadializarea CCR și a selectării cazurilor pentru terapia adjuvantă, iar limfadenectomia trebuie sa fie standardizată și radicală. RNL poate fi folosită în trialurile clinice, evaluând beneficiile chimioterapiei adjuvante după rezecția curativă în CR.

REFERINȚE

1. Hermanek P, Wiebelth, et al. German Study Group colorectal carcinoma. SSCR Tumor,i 1995,81 (Suppl) 60-64.
2. Lippert H, Gastinger J. Die chirurgische Qualitätssicherung am Bilispiel der Operativen Therapie des Colorectalen Carcinoma. Chirurg. 1996;66:344-349.
3. Stalte M, Lauer E. Praxis der Kolorectalen Karcinom-chirurgie Leter MagenDorm. 1992;22:145-149.
4. Schwenk W, Hucke, et al. Ist der Chirurg ein prognostisch relevanter factor nach R0-resection Colorectaler Carcinome. Chirurg.1995;66:334-343.
5. Cotie E, Glehen O. Lymphadenectomy for colon cancers is there a consensus Ann Surg Oncol. 2009;16:454-5.

REFERATE

6. Friedrichst, Setler R et al. Prognostic impact of CK-20 positive cells in peripheral venous blood of patient, with gastrointestinal carcinoma. *World J Surg.* 2005;29:422-8.
7. Liu GY Wang YN Et al. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:122-174.
8. Lateral margins of resection in adenocarcinoma of the rectum. *World Surg.* 1992;16:467-469.
9. Herfart CH, et al. Chirurgische standard beim primären Colocarcinom. *Chirurg.* 1994;65:514-23.
10. Bruch HP, Schwandver O, et al. Actual standards in operative technique and lymph-node dissection in colorectal cancer. *Longenbeck's Arde Surg.* 1999;384:167-175.
11. Soldberg PA Nicholas R7. Prediction of local recurrence and survival of carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1995;82:1054-1056.
12. Hlaser F, Layer G, et al. Preoperative Blurteilung pararectaler Lymphknoten durch Ultraschall *Chirurg.* 1990;61:587-591.
13. Heald 78. The mesorectum in rectal surgery. *Br J Surg.* 1982;69:613-616.
14. Lange MM, Bum M, et al. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1139-1145.
15. Cecil TD, Sexton R, Heald JR. TME results in low local recurrence rates in lymph nodes positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1145-1150.
16. Yasutomi M, et al. Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? *Ann Cole Surg.* 1997;184:475-480.
17. Lopez-Kosner F, Lavery IS, et al TME is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery.* 1998;124:612-618.
18. Kapiteiju E, Marijnen CH, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. *N Engl J Med.* 2001;345:638-646.
19. Peeters KC, Marijnen CA, et al. Dutch colorectal cancer surgery. The TME trial after a median follow up of 6 years.
20. Lange MM, Bunen M, et al. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1139-1145.
21. Georgian P, Tan E, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncology.* 2009;10:1053-1062.
22. Gall FP, Hermanek P. Die erweiterte Lymphknotenresektion beim Magen und Colorectalen Carcinom *Chirurg.* 1998;59:202-210.
23. Petterson D, Cednark B, Holm T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:580-587.
24. Hermanek P. Lymphknoten und maligne Tumorkrankheit. *Zentrale Chir.* 2000;125:790-795.
25. Kufrenja S, Esteban-Auguste E, et al. Increased lymph node evaluation with colorectal cancer resection. *Arch Surg.* 2009;144:612-617.
26. Derwinger K, Carlson S. Stage migration in CRC. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:859-853.
27. Derwinger K, Gustavson B. A study of lymph node ration in stage IV CRC. *W J Surg Oncol.* 2008;6:127.
28. Tagliacozzi S, Daviele GM. Limfadenectomia estesa e sopravvivenza a distanza aell'emicolectomia destra per carcinoma. *Ann Ital Chir.* 1992;63:175-183.
29. Wexner SD, Nogueroas JJ. Invited commentary. Extended lymphadenectomy in right colonic cancer. *Eur J Surg.* 1994;160:183-184.
30. Gueller U, Rosella K, et al. Population-based trend analysis of 2813 patients undergoing laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg.* 2010;97:70-85.
31. Nelson H, Sorgent D. Clinical Outcomes of surgical Treatment Study Group. *M Engl J Med.* 2004;350:2050-259.
32. Basse L, et al. Colonic surgery with accelerated rehabilitation. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:271-277.
33. Peuna Ch. Congres de l'American Society of Colon and Rectum Surgeons (ASCRS). Chicago 3-8 June 2002. *J Chir.* 2002;139:240-241.
34. Kulatlotm WJ, et al. Should total number of LN be used as a quality of care measure for stage III Colon Cancer? *Ann Surg.* 2009;249:559-563.
35. Ojerskog BE, et al. Local recurrence after curative excision of the rectum. *Br J Surg.* 1999;86:1164-1170.
36. Wibe A, Syre A, Andersson E. Oncological outcomes after TME for cure for cancer of the lower rectum. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:48-58.
37. Enker WE, Thaler HT, et al. TME-in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Ann Coll Surg.* 1995;181:335-346.
38. Yamada K, Ogata S, Saiki Y. Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2007;94:1272-1277.
39. Scott N, Jackson P, Dixon MF, et al. TME and local recurrence. *Br J Surg.* 1995;82:1031-1043.
40. Mac Farlone JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993;341:457-460.
41. Cserni S. The influence of nodul size on the stagin of colorectal carcinomas. *J Chir Pathol.* 2004;55:386-390.
42. Pheby DF, Levine DF, et al. Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer. *J Chir Pathol.* 2004;57:43-48.
43. Harrison JC, Dean DJ. From Dukes through Jass: Pathological prognostic factor in rectal cancer. *Human Pathol.* 1994;25:498-505.
44. Weiser MR, Lasdman RS, et al Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1169-1175.
45. Okabe S, Shia J, et al Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the Colon and Rectum. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:1032-1039.
46. Berger AC, Sigurdson ER, et al. Colon Cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23:8707-8712.
47. Kiss R, Bartos L, Porr P, Kiss L, Alexa D, Zaharie S. Colorectal carcinoma-number of lymph nodes examined. *Acta Medica Marisensis.* 2011;1:18-25.
48. Moga D, Popentiu A, Kiss L. Identificarea "ex vivo" al NLS in cancerul de colon. *Acta Medica Transilvania.* 2011;2(3):130-133.
49. De Ridder M, et al. Prognostic value of the LNR in node positive colon cancer. *Gut.* 2006;55:1681.
50. Kim YM, Suh JM, et al. Additional LN examination from entire submission of residual mesenteric tissue in colorectal cancer. *Human Pathol.* 2007;38:762-767.
51. Karen R, Siegal A, et al. Lymph node revealing solution. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:407-410.
52. Suzuki O, Sekisaitoy, et al. Number of LM metastases is better predictor of prognosis than level of LN metastasis in Colon Cancer. *J Ann Coll Surg.* 2006;202:742-746.
53. Cohen AM, et al. Prognostic of node positive. *Colon Cancer.* 1991;67:1859-1861.
54. Johanson PM, Porter SA. Adequaty of nodal harvest in colorectal cancer. *J. Gastrointestinal Surg.* 2002;6:883-890.

REFERATE

55. LeVoyer TE, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of LN analyzed intergroup Trial. INT-0089. *J Chir Oncol*. 2003;15:2912-2919.
56. Sobin LH, et al. UICC-TNM Classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
57. Thorn CC, Scott N, Verbeker C, et al. What factors affect lymph nodes. Yield in surgery for rectal cancers. *Colorectal Dis*. 2004;6:356-361.
58. Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage III disease. *Chir Cancer Res*. 2007;13:6862-6870.
59. Baxter NN, et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients. *J Natl Cancer*. 2005;97 :219-225.
60. Canessa CE, Badia F, et al. Anatomic study of the LN of the mesorectum. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1333-1336.
61. Toyota S, Obata H. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:705-7011.
62. Kiss L, Kiss R, Bundache M, Barbulescu B, Zaharia S. Nodul limfatic sentinela in cancerul colorectal. *Rev. Chirurgia*; 2009. p. 35-37.
63. Hida J, Okuma K. Optimal ligation level of the primary feeding artery and bowel resection margin in Colon Cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:2232-2237.
64. Kaveritsmu Y, Hirai T, Kamari K, et al. Survival benefit of high ligation of IMA in sigmoid or rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2006;93:609-615.
65. Long MM, Buuner M, et al. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1139-1145.
66. Wang HS, Liang WY, Lin TC. Curative resection of T1 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1182-1192.
67. Kawassura YJ, Okada M, et al. Distribution of LN metastasis in T1-T2 sigmoid cancer: should be ligated the IMA? *Scand. J Gastroenterol*. 2005;40:858-861.
68. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision *Ann Surg*. 2004;240:260-268.