

Strokovni prispevek/Professional article

# RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE V SLOVENIJI – RAZLIKE V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU IN PREŽIVETJU BOLNIKOV

## COLORECTAL CANCER IN SLOVENIA – DIFFERENCES IN SURGICAL TREATMENT AND PATIENT SURVIVAL

Gregor Norčič<sup>1</sup>, Stane Repše<sup>1</sup>, Vera Pompe-Kirn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Register raka, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2005-07-18, sprejeto 2005-09-22; ZDRAV VESTN 2005; 74: 767-70

**Ključne besede:** rak debelega črevesa in danke; kirurgija; stanje ob postavitvi diagnoze; preživetje; epidemiološka študija

**Izveček** – Izhodišča. Rak debelega črevesa in danke (RDČD) sodi med najpogostejše rakave bolezni v Sloveniji. Incidenca v zadnjih letih vztrajno narašča. Rezultati zdravljenja so slabši kot v nekaterih razvitih državah.

**Metode.** Z retrospektivno študijo smo analizirali 940 bolnikov, ki so zboleli za RDČD leta 1997 v Sloveniji.

**Rezultati.** Ugotovljene razlike v preživetju bolnikov med posameznimi ustanovami so posledica razlik v porazdelitvi stadijev bolezni in različne radikalnosti kirurškega zdravljenja. Verjetno igrajo manj pomembno vlogo razlike v patohistološki opredelitvi stadija bolezni in v nekirurškem onkološkem zdravljenju. Enako velja za razlike v primerjavi s tujino.

**Zaključki.** Z nenehnim in objektivnim spremljanjem rezultatov zdravljenja bo postopno prihajalo do izboljšanja vseh vidikov zdravstvene oskrbe bolnikov z RDČD v Sloveniji in s tem tudi do izboljšanja njihovega preživetja.

## Uvod

Po podatkih Registra raka za Slovenijo incidenca RDČD v Sloveniji v zadnjih letih vztrajno narašča. Tako je bila leta 1997 incidenca RDČD na 100.000 prebivalcev 51,9 za moške in 44,8 za ženske. V letu 2002 je bila že 68,5 na 100.000 prebivalcev za moške in 49,8 za ženske. Leta 2002 je za to boleznijo zbolelo 1176 in umrlo 666 ljudi. RDČD je drugi najpogostejši rak pri moških in tretji najpogostejši pri ženskah. V celotni populaciji Slovenije se je povzpел na prvo mesto med vsemi rakavimi boleznimi (1, 2).

Kirurška resekcija tumorja igra še vedno ključno vlogo v zdravljenju RDČD. Zato je pomembno, da je bolezen ugotovljena v čim nižjem stadiju. Rezultati adjuvantnega nekirurškega onkološkega zdravljenja (adjuvantno zdravljenje) se v zadnjih letih izboljšujejo. Za pravilno indikacijo adjuvantnega zdravljenja je potrebna natančna zamejitev bolezni, ki je mogoča le

**Key words:** colorectal cancer; surgery; stage at diagnosis; survival; epidemiological (population) study

**Abstract** – Background. Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent malignant diseases in Slovenia. Its incidence rises constantly in the last years while the outcome of treatment is poorer than in other developed countries.

**Methods.** In a retrospective study we analysed 940 colorectal cancer patients diagnosed in Slovenia in 1997.

**Results.** Differences in outcome between the Slovenian institutions are due to different stage-distributions and differences in surgical radicality. Differences in pathohistological staging and medical oncological treatment are probably less important. The same can be said regarding some of the examples from abroad.

**Conclusions.** With constant and objective auditing, the improvement of all aspects of treatment can be achieved, resulting in better survival of all Slovenian colorectal cancer patients.

s patohistološkim pregledom resektata. Najpomembnejši kazalec ustreznosti in uspešnosti zdravljenja v onkološki kirurgiji je dolgoročno preživetje bolnikov. Najpogosteje ga podajamo v obliki 5-letnega preživetja.

Preživetje bolnikov z RDČD v Sloveniji se v zadnjih letih sicer izboljšuje, vendar je še vedno precej slabše kot v bolj razvitih državah Evrope (3, 4).

S pomočjo analize celotne populacije bolnikov iz leta 1997 smo poizkušali ugotoviti, ali obstajajo razlike v načinih in uspešnosti zdravljenja bolnikov z RDČD v Sloveniji.

## Bolniki in metode

Z retrospektivno študijo smo proučili popise 947 bolnikov z RDČD, odkritim v Sloveniji leta 1997. Potrebni podatki so bili zbrani v okviru študije EURO-CARE-3 v Registru raka. Za zbira-

nje podatkov je služil standardizirani obrazec, v katerega so bili vneseni vsi pomembni podatki o bolnikih (spol, datum rojstva, starost), boleznih (datum ugotovitve, umestitev tumorja, stadij, histološki tip), o diagnostični obdelavi (za postavitev diagnoze in zamejitev bolezni opravljene preiskave), kraju in načinu zdravljenja (bolnišnica, tip operacije, dodatno onkološko zdravljenje) ter poteku bolezni (nastop recidiva, datum smrti). Raziskava je izhajala iz podatkov prijavnic rakavih bolezni, ki so bili dopolnjeni s pregledom popisov bolezni v bolnišnicah po Sloveniji. Informacije o preživetju bolnikov smo dobili v Centralnem registru prebivalstva RS. Zadnji podatki o vitalnem stanju bolnikov so z dne 30. 4. 2004.

Za obdelavo podatkov smo uporabljali programsko opremo SPSS za Windows 10.0. Za vrednotenje razlik med različnimi skupinami bolnikov smo uporabljali test hi-kvadrat. Opazovano preživetje smo izračunavali po Kaplan-Meierjevi metodi. Za vrednotenje razlik v preživetju smo uporabljali Log-rank test. Za statistično pomembne smo šteli razlike, pri katerih je bila vrednost  $p < 0,05$ .

Iz raziskave smo izločili 7 primerov bolezni, pri katerih maligni tumor ni bil adenokarcinom (karcinoid, maligni melanom, NH-limfom, sarkomi). Zato je v preučevani populaciji 940 bolnikov: 490 je moškega (52,2%), 450 pa ženskega spola (47,8%). Povprečna starost celotne populacije je bila 67,1 leta (standardni odklon 11,9 leta). Najmlajši bolnik je bil star 12 let, najstarejši pa 97 let.

## Rezultati

Leta 1997 je bilo operiranih 90,3% (849/940) vseh bolnikov z RDČD. Med operirane smo šteli bolnike, pri katerih je bila opravljena resekcija tumorja, kot tudi tiste, pri katerih so bili izvedeni le paliativni kirurški posegi (npr. obvodne anastomoze, oblikovanje stome). Iz podatka o vrsti opravljene operacije lahko sklepamo, da je bil tumor resecirani pri 88,3% (750/849) vseh bolnikov, ki so bili operirani zaradi RDČD. Za 91,6% (687/750) vseh reseciranih bolnikov je obstajal popoln patohistološki izvid, ki je vseboval tudi podatek o patohistološkem pregledu bezgavk. V povprečju je bilo v reseciranih vzorcih pregledanih 14,3 bezgavke. Posebej smo analizirali tudi podatke o prisotnosti preostalega tumorja po opravljeni operaciji. Opirali smo se na zaznamke kirurga glede radikalnosti resekcije oziroma na patohistološki izvid pregledanega preparata. Za neradikalno resekcijo smo šteli, če je bilo v bolnišničnem popisu jasno dokumentirano, da tumor z operativnim posegom ni bil v celoti odstranjen. Glede na tako pridobljene podatke so bili tumorji radikalno resecirani pri 84,7% (635/750) vseh reseciranih bolnikov.

Ustanove, v katerih so bili bolniki z RDČD operirani, smo razdelili v 6 skupin. Posebej smo obravnavali obe terciarni ustanovi (TB1, TB2); pri večji ločeno še oba oddelka (TB1a, TB1b), obe učni bolnišnici (UB1, UB2), vse ostale regionalne bolnišnice (RB) pa smo obravnavali skupaj. V TB1a je bilo zdravljenih 21,6%, v TB1b 18,1%, v TB2 2,8%, v UB1 15%, v UB2 5,3% in v RB 37,2% vseh operiranih bolnikov. Pomembno je poudariti, da so v nekaterih regionalnih bolnišnicah operirali več bolnikov kot v manjši od obeh terciarnih ustanov (TB2) in tudi več kot v manjši od obeh učnih bolnišnic (UB2).

Število operiranih bolnikov po posameznih ustanovah, delež resekcij, radikalnih resekcij in delež popolnih patohistoloških izvidov je razviden iz Razpredelnice 1. Razlike med posameznimi ustanovami so statistično pomembne ( $p < 0,05$ ) tako glede deleža resekcij, deleža radikalnih resekcij in kot tudi glede deleža popolnih patohistoloških izvidov.

Med ustanovami obstajajo tudi razlike v deležih urgentno operiranih bolnikov. Največji je delež v TB1b (24,0%), v RB so urgentno operirali 18,7%, v UB1 15,0%, v UB2 6,7%, v TB1a 6,0% in v TB2 4,2% bolnikov.

Razpr. 1. *Delež reseciranih, delež radikalno reseciranih bolnikov in delež popolnih patohistoloških izvidov resektatov po posameznih ustanovah. Slovenija, 1997.*

Table 1. *Portion of resected, radically resected patients and portion of complete pathohistological findings of resected specimens in different institutions. Slovenia 1997.*

Bolnišnica	Število (delež) reseciranih bolnikov glede na vse operirane	Število (delež) resekcij brez preostalega tumorja glede na vse resecirane	Število (delež) popolnih patohistoloških izvidov
Hospital	Portion of resected patients	Portion of resected patients without residual tumor	Portion of complete pathohistological findings
TB1a	171/183 (93,4%)	156/171 (91,2%)	171/171 (100%)
TB1b	145/154 (94,2%)	128/145 (88,3%)	144/145 (99,3%)
TB2	17/24 (70,8%)	14/17 (82,4%)	16/17 (94,1%)
UB1	120/127 (94,5%)	100/120 (83,3%)	112/120 (93,3%)
UB2	38/45 (84,4%)	27/38 (71,1%)	32/38 (84,2%)
RB	259/316 (82,0%)	210/259 (81,1%)	212/259 (81,9%)
Slovenija	750/849 (88,3%)	635/750 (84,7%)	687/750 (91,6%)

Vse tumorje smo na podlagi vseh opravljenih diagnostičnih postopkov oziroma glede na intraoperativni izvid in patohistološko analizo resektata uvrstili v stadije I-IV po UICC. V primeru nejasnosti smo jih obravnavali kot neopredeljene. Porazdelitev stadijev tumorjev po posameznih ustanovah in za celotno populacijo bolnikov z RDČD prikazuje Razpredelnica 2. Razlike v porazdelitvi stadijev med ustanovami so statistično pomembne ( $p < 0,05$ ).

Razpr. 2. *Porazdelitev RDČD po UICC stadijih po posameznih ustanovah. Slovenija, 1997.*

Table 2. *Distribution of CRC according to UICC stages in different institutions. Slovenia 1997.*

UICC stadij	Delež v % / Portion in %						Slovenija
	TB1a	TB1b	UB1	UB2	TB2	RB	
UICC stage	n = 183	n = 154	n = 127	n = 45	n = 24	n = 316	n = 940
I	16,4	17,5	14,2	2,2	25,0	15,8	14,1
II	32,8	31,2	33,8	31,1	8,3	22,8	25,5
III	29,0	33,1	27,6	33,3	16,7	25,0	25,4
IV	19,1	11,7	19,7	8,9	37,5	22,8	21,8
Neopred. Nondefined	2,7	6,5	4,7	24,5	12,5	13,6	13,2

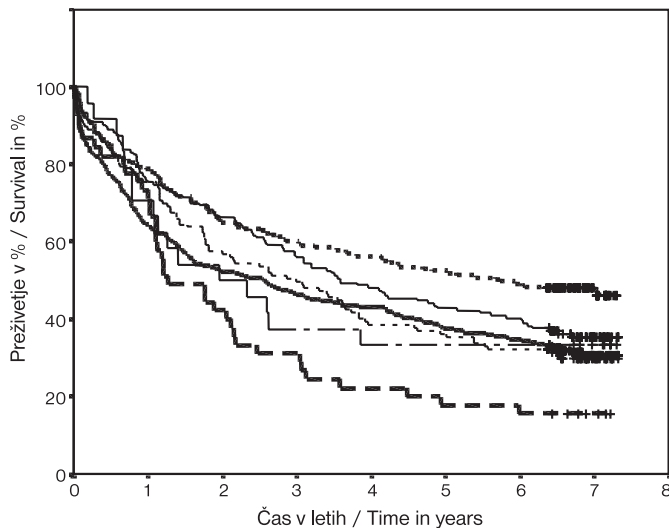
27,9% vseh bolnikov z RDČD je bilo zdravljenih s kemoterapijo (KT), radioterapijo (RT) ali s kombinacijo obeh oblik zdravljenja. Odstotki so podobni pri neoperiranih in operiranih bolnikih. Pri slednjih obstajajo razlike glede na ustanovo zdravljenja. Najvišji delež (40%) adjuvantno zdravljenih bolnikov je v eni izmed učnih bolnišnic (UB2). Pri terciarnih ustanovah se ustrezni deleži gibljejo nad 30%.

5-letno opazovano preživetje celotne populacije bolnikov z RDČD znaša 36,8%. Za bolnike v stadiju I znaša 69,7%, v stadiju II 58,8%, v stadiju III 37,7% in stadiju IV 2,9%. 5-letno preživetje bolnikov z neopredeljenim stadijem znaša 13,7%.

Primerjali smo 5-letno preživetje bolnikov glede na bolnišnico, v kateri je bil bolnik operiran. Razlike v preživetju bolnikov med posameznimi ustanovami so statistično pomembne ( $p < 0,05$ ). Krivulje preživetja bolnikov vseh stadijev po posameznih ustanovah prikazuje Slika 1.

Statistično pomembne razlike v preživetju so bile tudi, če smo obravnavali posamezne stadije ločeno (podatki niso prikazani). Razmerja med večjimi ustanovami se niso pomembno spremenila. Izračunano preživetje bolnikov iz manjših ustanov (TB2, UB2) pa je za nekatere stadije zaradi majhnega števila nezanesljivo (5).

Pri izračunavanju preživetja smo upoštevali tudi bolnike, ki so umrli v roku 30 dni od operacije (zgodnja pooperativna smrtnost). Delež teh je v UB2 11,1%, v RB 9,8%, v UB1 7,9%, v TB1a 3,8% in v TB1b 3,2%. V TB2 v 30 dneh po operaciji ni umrl noben bolnik.



Sl. 1. Opazovano preživetje bolnikov z RDČD po posameznih ustanovah. Slovenija, 1997.

Figure 1. Observed survival of CRC patients in different institutions. Slovenia 1997.

(... TB1a, — TB1b, --- UB1, — RB, -.- TB2, -.- UB2)

## Razpravljanje

Podatki iz leta 1997 kažejo, da v Sloveniji obstajajo pomembne razlike v načinih zdravljenja bolnikov z RDČD in v njihovem preživetju.

Deleži resekcij in radikalnih resekcij so v največji ustanovi (TB1) za približno 10% večji kot v regionalnih bolnišnicah (RB). Razlike v radikalnosti kirurškega zdravljenja so zagotovo v pretežni meri posledica razlik v porazdelitvi stadijev bolezni. V večjih ustanovah (TB1, UB1), ki pokrivajo bolj urbano prebivalstvo, bolniki prihajajo k zdravniku v povprečno nižjih stadijih kot v manjših ustanovah (RB). V TB2 se zaradi njenega specifičnega poslanstva koncentrirajo bolniki z najbolj napredovanimi stadiji bolezni. Deleži resekcij so zato v tej ustanovi razumljivo nekoliko nižji. Tudi razlike v preživetju bolnikov med posameznimi ustanovami lahko do neke mere pripišemo razlikam v porazdelitvi stadijev bolezni. Vendar razlike ostajajo, če preživetja primerjamo po posameznih stadijih. Prisotne so tudi v stadijih, v katerih adjuvantno zdravljenje ni indicirano. Sklepamo lahko, da je treba del vzrokov za razlike v preživetju iskati v kirurški tehniki. Toliko bolj ob dejstvu, da je v povprečju najboljše preživetje bolnikov iz ustanove (TB1a), ki izkazuje tudi največjo radikalnost kirurškega zdravljenja.

Pri analizi rezultatov kirurškega zdravljenja je potrebno upoštevati tudi različne deleže urgentno operiranih bolnikov. Pri teh bolnikih je zgodnja pooperativna smrtnost višja kot pri elektivno operiranih bolnikih. Skupno preživetje vseh bolnikov v ustanovah z višjim deležem urgentno operiranih bolnikov naj bi bilo zato slabše. Zato je nekoliko nenavadno, da je zgodnja pooperativna smrtnost skoraj najnižja v ustanovi z daleč najvišjim deležem urgentno operiranih bolnikov. Zgodnja pooperativna smrtnost je sicer razumljivo nižja v ustanovah z večjim številom bolnikov, kar bi lahko govorilo za večjo izkušnost osebja v teh ustanovah. Domnevna zgodnja po-

operativna smrtnost v TB2 (0%) je deloma posledica najmanjše radikalnosti kirurgije v tej ustanovi, deloma pa tudi majhnega števila bolnikov.

Primerjava slovenskih rezultatov z nekaterimi podatki iz tujine za podobno obdobje kaže na povprečno višje stadije bolezni pri bolnikih iz Slovenije, na večjo radikalnost kirurgov v tujini in posledično boljše preživetje njihovih bolnikov (6–10).

Razlike v porazdelitvi stadijev bolezni in pa različna kirurška radikalnost se zdita glavna vzroka za razlike v preživetju bolnikov z RDČD tako znotraj Slovenije kot tudi v primerjavi s tujino.

Znano je, da na preživetje bolnikov z RDČD najbolj vpliva kirurg z radikalno (R0) resekcijo tumorja (11). Posredno, z zadostnim številom reseciranih bezgavk, vpliva še na stadij bolezni. Z večjim številom reseciranih bezgavk je mogoče bolje klasificirati tumor in pravilne postaviti indikacijo za dodatno zdravljenje. Iz naštetih razlogov obstajajo mnenja, da je kirurška oskrba ustreznejša v ustanovah, kjer opravijo večje število tovrstnih posegov (12, 13). Vendar je pri analizi rezultatov zdravljenja bolnikov z RDČD in še posebej pri primerjavi rezultatov med različnimi ustanovami treba misliti tudi na dejstvo, da uvrstitev tumorjev v stadije po UICC ni popolnoma zanesljiva. Čeprav v kliničnem vsakdanu patohistološke izvide dojemamo kot neizpodbitna dejstva, je treba vedeti, da tako kot med kirurgi obstajajo razlike tudi med patologi. Ugotovljene so bile razlike pri patohistološki opredelitvi istih sprememb s strani različnih patologov, v določeni meri je šlo celo za različna doktrinarna stališča (14, 15). Tudi pri zanesljivosti patohistoloških izvidov so ugotavljali povezavo z velikostjo ustanove. V manjših ustanovah je bil delež ugotovljenih pozitivnih bezgavk nižji kot v večjih ustanovah; posledica je bila prenizka zamejitev tumorjev v manjših ustanovah (16). Tej ugotovitvi bi ustrezal podatek, da je bil pri naši raziskavi delež popolnih patohistoloških izvidov v največji ustanovi (TB1) skoraj za 20% večji kot v regionalnih bolnišnicah (RB). Različna uvrstitev tumorjev po stadijih lahko že sama po sebi vpliva tudi na izsledke o preživetju bolnikov glede na posamezne stadije (17, 18). Razen tega pa na preživetje vpliva še posredno, saj je določitev stadija tudi osnova za odločitev o adjuvantnem zdravljenju. Znano je, da pravilna indikacija in izbor sheme adjuvantnega zdravljenja izboljšata preživetje (19, 20). Poleg kirurgov, ki imajo zagotovo največji vpliv na napoved izida bolnikov z RDČD, imajo zato pomembno vlogo, ki pa jo je mnogo težje ovrednotiti, tudi patologi in onkologi.

Za izboljšanje preživetja bolnikov z RDČD v Sloveniji je potrebno stremeti k čim večji radikalnosti kirurškega zdravljenja, natančnejši patohistološki zamejitvi tumorjev in primerini izbiri adjuvantnega zdravljenja.

## Zaključki

Raziskava obravnava obdobje, od katerega je minilo že več kot sedem let. V tem času se je raven oskrbe bolnikov z RDČD v Sloveniji nenehno dvigala. Dvigala pa se je tudi drugod v Evropi. Tako lahko trdimo, da so rezultati zdravljenja RDČD v Sloveniji še vedno slabši kot v tujini in da še vedno obstajajo razlike tudi znotraj Slovenije.

Razlike v preživetju slovenskih bolnikov so posledica razlik v porazdelitvi stadijev bolezni in različne radikalnosti kirurškega zdravljenja. Verjetno igrajo manj pomembno vlogo razlike v patohistološki zamejitvi tumorjev in odločitvi za adjuvantno zdravljenje.

Za objektivno oceno razmer je potrebno natančno spremljanje izsledkov opravljenega dela. Stalno in objektivno spremljanje izsledkov zdravljenja je zelo pomemben dejavnik za zagotavljanje kakovosti v zdravstvu. Pozitivna selekcija ustanov

na podlagi uspešnosti zdravljenja bo zagotavljala nenehno izboljševanje na vseh področjih oskrbe bolnikov z RDČD in tako vodila tudi do izboljšanja preživetja.

## Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, poročilo št. 39; 2000.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, poročilo št. 44; 2005.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V, Serša G. Preživetje bolnikov z rakom 1983-1997. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
4. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: 128-49.
5. Norčič G. Vpliv stadija bolezni ob pričetku zdravljenja na preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke v Sloveniji (magistrska naloga). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2005.
6. Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 1994; 65: 287-97.
7. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H, et al. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.
8. Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 284-91.
9. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51: 60-4.
10. 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 Suppl 10: 2-9.
11. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 12-20.
12. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000; 284: 3028-35.
13. Weitz J, Koch M, Friess H, Buchler MW. Impact of volume and specialization for cancer surgery. *Dig Surg* 2004; 21: 253-61.
14. Komuta K, Batts K, Jessurun J, Snover D, Garcia-Aguilar J, Rothenberger D, et al. Interobserver variability in the pathological assessment of malignant colorectal polyps. *Br J Surg* 2004; 91: 1479-84.
15. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 60-9.
16. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004; 10:1065-71.
17. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1604-8.
18. Shahrier M, Ahnen DJ. Colorectal cancer survival in Europe: the Will Rogers phenomenon revisited. *Gut* 2000; 47: 463-4.
19. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
20. Saltz LB, Minsky B. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1035-58.