

Recidyvo rizikos veiksniai po radikalios kolorektalinio vėžio operacijos

Risk factors of colorectal cancer recurrences after radical surgery

Saulius Mikėnas¹, Tomas Liaudginas¹, Marius Paškonis², Eligijus Poškus²,
Jonas Jurgaitis², Kęstutis Strupas²

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva*

² *Vilniaus universitetas, Pilvo chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva*
El. paštas: marius.paskonis@santa.lt; sauliusmik7@gmail.com

¹ *Vilnius University, Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*

² *Vilnius University, Center of Abdominal Surgery, Santariškių Str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*
E-mail: marius.paskonis@santa.lt; sauliusmik7@gmail.com

Įvadas

Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 1500 kolorektalinio vėžio atvejų ir sergamumas šia liga kiekvienais metais didėja. Radikalus chirurginis gydymo būdas taikomas siekiant pašalinti vėžį ir taip pailginti pacientų išgyvenamumą. Po operacijos profilaktinių patikrų metu suvėžėjusias pilvaplėvės ląsteles yra sunku diagnozuoti dėl klinikinių simptomų stokos ir nepakankamo vaizdinių tyrimų jautrumo. Todėl pacientams, turintiems rizikos veiksnius recidyvui atsirasti, tikslinga taikyti diagnostinę relaparotomiją, kurios metu būtų atliekama HIPEC procedūra.

Ligoniai ir metodai

Atliktas retrospektyvusis tyrimas VULSK Pilvo chirurgijos centre. Tirti 321 pacientai, kuriems 2011–2014 m. diagnozuotas kolorektalinis T3–T4 stadijos neišplitęs navikas ir taikytas radikalus chirurginis gydymas. Į tyrimą įtraukti 208 pacientai. Analizuoti operacijų protokolai bei histologiniai navikų aprašai.

Rezultatai

Analizuoti 208 pacientų duomenys. 34 (16,3 %) pacientams buvo nustatyti pirminio naviko recidyvai. Recidyvavo 15 (26,8 %) T4 histologinio tipo navikų ir 19 (12,5 %) T3 navikų ($p=0,013$). Recidyvavimas pagal išplitimą į regioninius limfmazgius buvo 10 (9,8 %) N0, 12 (18,2 %) N1 ir 12 (30 %) N2 grupėse ($p=0,012$). Iš žarnos spindį užkimšusių navikų recidyvavo 7 (46,7%) ($p=0,003$). Statistiškai reikšmingo ryšio tarp recidyvų dažnio ir pirminio naviko lokalizacijos, histologinio tipo ir pirminio naviko perforacijos nenustatėme. Penkerių metų išgyvenamumas nenustačius ligos recidyvo buvo 24,65 %, o recidyvavus – 0 %.

Išvados

Atlikus radikalią kolorektalinio naviko šalinimo operaciją, svarbu šiuos pacientus stebėti dėl galimo ligos recidyvavimo. Pacientams, turintiems didelę riziką recidyvui atsirasti, yra tikslinga svarstyti relaparotomijos su CRS ir HIPEC galimybę.

Reikšminiai žodžiai: kolorektalinis vėžys, recidyvas, rizikos veiksniai

Introduction

Each year about 1,500 cases of colorectal cancer is diagnosed in Lithuania and the incidence of this disease is increasing every year. Radical surgery removal is the first choice treatment of the cancer that presents the best long-term results. Recurrence of the disease after surgery is difficult to diagnose due to the lack of clinical symptoms and insufficient sensitivity of imaging study. The aim of the study was to evaluate risk factors for second-look surgery of colorectal cancer following complete cytoreductive surgery.

Materials and methods

Between 2011 and 2014 in 321 cases radical T3-T4 stage colorectal cancer surgery was performed. 208 of 321 patients were involved to study. In a single centre retrospective study we analyzed operation records and pathophysiological protocols.

Results

A total 34 (16.3%) patients had recurrence of the disease in 1-4 year. In 15 (26,8%) T4 stage and 19 (12.5%) T3 stage cases colorectal cancer relapsed ($p=0,013$). Lymph node invasion impacts recurrence: N0 – 10 (9.8%), N1 – 12 (18.2%) N1, N2 – 12 (30%) ($p=0,012$). 7 (46.7%) occlusive colorectal cancer cases had recurrence ($p=0,003$). This study does not show statistical significant difference between the recurrence of disease and histological subtype, tumor perforation or location. 5-year predicted survival with recurrence is 0% and without – 24.65%.

Conclusions

After resection of the primary tumor it is important to follow up these patients, in order to prevent them from recurrence of disease. Patients, who are at higher risk group of developing peritoneal carcinomatosis, should be considered performing a second-look surgery with CRS and HIPEC.

Key words: colorectal cancer, recurrence, risk factors

Įvadas

Kolorektalinis vėžys pasaulyje yra trečias dažniausiai diagnozuojamas vėžys vyrams ir antras pagal dažnį moterims [1]. Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 1500 kolorektalinio vėžio atvejų ir sergamumas šia liga kiekvienais metais didėja [2]. Siekiant sumažinti mirtingumą ir pailginti išgyvenamumą, stengiamasi vėžį pašalinti radikaliai. Po operacijos pacientai yra profilaktiškai tikrinami dėl ligos atsinaujinimo. Patikrų metu suvėžėjusias pilvaplėvės ląsteles sunku aptikti dėl klinikinių simptomų stokos ir nepakankamo vaizdinių tyrimų jautrumo. Tokiu atveju yra naudinga diagnostinė relaparotomija (angl. *second-look surgery*) – peritoninės ertmės apžiūra. Jos metu nustačius recidyvą pilvaplėvėje, gali būti taikomas per pastaruosius 20 metų atsiradęs gydymas – hiperterminė intraperitoninė chemoterapija (HIPEC) [3, 4]. HIPEC procedūros metu chemoterapinis vaistas specialia aparate yra įkaitinamas iki 42–43 °C ir cirkuliuoja pilvo ertmėje 60–90 min. Karštis ir chemopreparatas naikina pilvo ertmėje likusias vėžines ląsteles, gerina vaisto absorbciją. Diagnostinę relaparotomiją tikslinga atlikti pacientams, turintiems vėžio recidyvavimo riziką. Mūsų darbo tikslas buvo išsiaiškinti rizikos veiksniai, kurie leistų apsispręsti dėl diagnostinės relaparotomijos atlikimo.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre atliktas retrospektyvusis tyrimas. Duomenys rinkti naudojantis ligoninės elektroninių ligos istorijų sistema. Tiriamuosius sudarė ligoniai, kuriems diagnozuotas kolorektalinis T3–T4 stadijos neišplitęs navikas, taikytas radikalus chirurginis gydymas. Ligoniai, kuriems operacijos metu nustatytas išplitęs navikas, ir pacientai, kurie po atliktos operacijos neatvyko planine tvarka pasitikrinti, nebuvo įtraukti į tyrimą. Tyrimo metu duomenys rinkti iš operacijų protokolų, histologinių navikų aprašų.

Ligos recidyvai vertinti per 1–4 metų laikotarpį po operacijos. Recidyvai verifikuoti diagnostinėmis vaizdinimo priemonėmis: vidaus organų echoskopijos, videokolonoskopijos ir kompiuterinės tomografijos tyrimais. Duomenys apie pacientų išgyvenamumą gauti iš Nacionalinio vėžio instituto vėžio kontrolės ir profilaktikos centro. Pirmoji pirminio naviko rezekcinė operacija buvo laikoma pradžia skaičiuojant pacientų išgyvenamumą.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant *IBM SPSS Statistics v20* programos paketą. Skirtumai tarp kategorinių kintamųjų buvo tikrinami pagal Pirsono

chi kvadrato ir Fišerio tikslų testus. Skirtumas tarp grupių laikytas statistiškai reikšmingu tada, kai p reikšmė buvo mažesnė už 0,05. Taikant bivariacinės analizės metodą apskaičiuotas pacientų išgyvenamumas.

Rezultatai

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre 2011–2014 m. dėl T3–T4 stadijos naviko buvo operuoti 208 pacientai: 120 (58 %) moterų ir 88 (42 %) vyrai. Pacientų amžiaus vidurkis – 67,56 ($\pm 11,63$) metų. Iš viso 34 (16,3 %) pacientams buvo nustatyti pirminio naviko recidyvai. T4 navikai recidyvavo statistiškai reikšmingai 2 kartus dažniau nei T3 navikai ($p=0,013$) (1 lentelė). Nustatyta, jog dažniausiai recidyvavo nusileidžiančiosios (23,1 %), kylančiosios (20,5 %) ir riestinės (17,8 %) žarnų navikai, nors statis-

tiškai reikšmingo ryšio nenustatėme ($p=0,917$) (2 lentelė). Navikas statistiškai reikšmingai dažniau recidyvuoja esant platesniam navikinio proceso išplitimui į regioninius limfmazgius ($p = 0,012$) (3 lentelė). Vertinant pirminių navikų recidyvavimą pagal histologinį tipą, pastebėta, kad mucininės adenokarcinomos recidyvuoja dažniau nei adenokarcinomos ($p = 0,698$) (4 lentelė). Tyrimo taip pat buvo nustatytos navikų sukeltos komplikacijos: žarnos perforacija ar obstrukcija. Paaiškėjo, kad žarnos spindį užkimšę navikai recidyvavo statistiškai reikšmingai dažniau ($p=0,003$) (5 lentelė). Po atliktos radiklios operacijos, stebėdami vėlyvuosius rezultatus, nustatėme visų navikų recidyvų lokalizacijas. Dažniausia recidyvo lokalizacija buvo kepenys (38,2 %), pilvaplėvė (23,5 % ir plaučiai (23,5 %) (6 lentelė). Planine tvarka stebint pacientus po atliktos operacijos, nustatyta, kad ligos recidyvo atsiradimo mediana – 15,6 mėn.

1 lentelė. Pirminio naviko T stadijos ir recidyvavimo palyginimas

T stadija	Recidyvavo	Nerecidyvavo	p reikšmė
T3 (abs. sk., %)	19 (12,5)	133 (87,5)	0,013
T4 (abs. sk., %)	15 (26,8)	41 (73,2)	

2 lentelė. Pirminio naviko lokalizacijos ir recidyvavimo palyginimas

Lokalizacija	Recidyvavo	Nerecidyvavo	p reikšmė
Kirmelinė atauga (abs. sk., %)	0 (0)	3 (100)	0,917
Akloji žarna (abs. sk., %)	2 (15,4)	11 (84,6)	
Kylančioji žarna (abs. sk., %)	8 (20,5)	31 (79,5)	
Nusileidžiančioji žarna (abs. sk., %)	3 (23,1)	10 (76,9)	
Skersinė žarna (abs. sk., %)	1 (7,1)	13 (92,9)	
Dešinysis storosios žarnos linkis (abs. sk., %)	1 (7,7)	12 (92,3)	
Kairysis storosios žarnos linkis (abs. sk., %)	1 (12,5)	7 (87,5)	
Tiesioji žarna (abs. sk., %)	10 (16,7)	50 (83,3)	
Riestinė žarna (abs. sk., %)	8 (17,8)	37 (82,2)	

3 lentelė. Pirminio naviko N stadijos ir recidyvavimo palyginimas

N stadija	Recidyvavo	Nerecidyvavo	p reikšmė
N0 (abs. sk., %)	10 (9,8)	92 (90,2)	0,012
N1 (abs. sk., %)	12 (18,2)	54 (81,8)	
N2 (abs. sk., %)	12 (30)	28 (70)	

4 lentelė. Pirminio naviko histologinio tipo ir recidyvavimo palyginimas

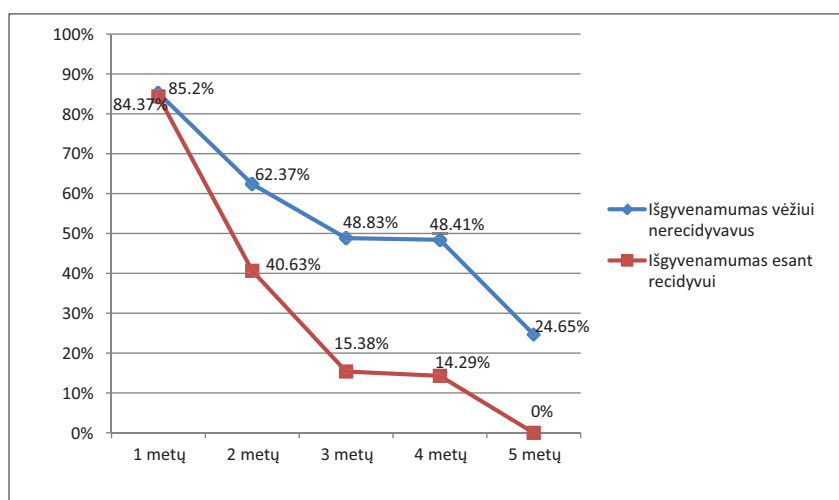
Histologinis tipas	Recidyvavo	Nerecidyvavo	p reikšmė
Adenokarcinoma (abs. sk., %)	28 (15,9)	148 (84,1)	0,698
Mucininė adenokarcinoma (abs. sk., %)	6 (18,75)	26 (81,25)	

5 lentelė. Pirminio naviko sukeltų komplikacijų ir recidyvavimo palyginimas

Komplikacijos	Recidyvavo	Nerecidyvavo	p reikšmė
Nėra (abs. sk., %)	25 (13,6)	159 (86,4)	0,003
Obstrukcija (abs. sk., %)	7 (46,7)	8 (53,3)	
Perforacija (abs. sk., %)	2 (22,2)	7 (77,8)	

6 lentelė. Pirminio naviko recidyvo lokalizacijos

Recidyvo lokalizacija	(Abs. sk., %)
Kepenys	13 (38,2)
Pilvaplėvė	8 (23,5)
Plaučiai	8 (23,5)
Kepenys ir plaučiai	3 (8,8)
Kepenys ir kiaušidės	1 (2,9)
Kepenys ir pilvaplėvė	1 (2,3)

**Pav. Išgyvenamumas** po radiklios vėžio šalinimo operacijos ligai recidyvavus

Palyginę pacientų išgyvenamumą, pastebėjome, jog ligai recidyvavus 5 metų išgyvenamumas daug mažesnis (žr. pav.).

Diskusija

Kolorektalinio vėžio recidyvas pilvaplėvėje pakartotinės pilvo ertmės apžiūros metu (angl. *second-look*) yra ne tik diagnozuojamas, bet ir pradedamas gydyti derinant citoredukcinę chirurgiją (CRS) ir hiperterminę intraperitoninę chemoterapiją (HIPEC). Chirurgijos tikslas yra gydyti visą makroskopinę ligą, o HIPEC taikiny yra mikroskopinė patologija. Citoredukcinė operacija – tai matomų pilvaplėvės metastazių šalinimas, siekiant iki minimumo sumažinti naviko tūrį. Šalinami ir pažeisti organai ar jų

dalys. Po CRS atliekama HIPEC procedūra. HIPEC tikslas – išnaikinti likusias, akimi nematomas vėžio ląsteles. Tačiau kiekvienas gydymo metodas turi ir savo trūkumų. Ši didelės apimties chirurginė intervencija sukelia stresą organizmui, todėl pacientams, kurių bendra būklė prasta ir kurie turi didelę tikimybę neišgyventi pakartotinės operacijos ar kuriems pirminio naviko neįmanoma pašalinti radikaliai, ši operacija neturėtų būti atliekama.

Atsižvelgdamas į visus galimus veiksnius, dėl kurių negalima diagnostinė relaparotomij, Sugarbaker pasiūlė šios revizinės operacijos algoritmą [5]. Tiems pacientams, kuriems atlikus relaparotomiją nematomas ligos progresavimas, bet jie priklauso didelės rizikos grupei recidyvui atsirasti, siūloma atlikti didesnės ar mažesnės apimties

taukinės, kiaušidžių šalinimą ir HIPEC procedūrą [6, 7]. Sugarbaker su bendraautoriais nustatė, jog pacientai priskiriami didelės rizikos grupei, kai pirminio naviko rezekcijos metu diagnozuotas mucininės diferenciacijos T3–T4 stadijos navikas, taip pat navikas, kuris yra peraugęs šalia esančius organus arba metastazavęs į kiaušides. Į didesnės rizikos grupę taip pat įtraukiami pacientai, kuriems pirminis navikas yra perforavęs storosios žarnos sienelę ar užkimšęs jos spindį bei išplitęs į pilvaplėvę [8]. Pacientams, kuriems pakartotinės pilvo ertmės apžiūros metu nustatomas ligos recidyvas, turi būti atliekamas CRS (šalinama pažeista pilvaplėvė bei vidaus organai) ir HIPEC. Elias ir bendraautorių prospektyvioje studijoje teigiama, jog veiksniai, didinantys karcinomatozės riziką, yra perforavęs navikas (recidyvas nuo 14 % iki 58 % atvejų), metastazės kiaušidėse (recidyvas nuo 27 % iki 56 %), lokali karcinomatozė (recidyvas nuo 64 % iki 91 %) [9]. Honore ir bendraautoriai tyrime nustatė rizikos veiksniai buvo labai panašūs: peritoninė karcinomatozė, metastazės kiaušidėse, perforavęs navikas, naviko invazija į gretimus organus [10]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys parodė, jog riziką recidyvui atsirasti statistiškai reikšmingai didina didesnė T naviko stadija, pirminio naviko sukelta žarnos obstrukcija ar perforacija. Naviko didesnis išplitimas į regioninius limfmazgius taip pat yra recidyvo rizikos veiksnys (7 lentelė). Nors literatūroje neradome, kad regioninių limfmazgių pažeidimas turėtų įtakos storosios žarnos vėžio recidyvui atsirasti, bet Minn ir bendraautorių publikacijoje tvirtinama, kad platesnis sritinių limfmazgių pažeidimas padidina riziką bet kurios rūšies ir lokalizacijos ligai atsinaujinti [11]. Apžvelgę

navikų histologinius tyrimus nenustatėme statistiškai reikšmingo ryšio tarp histologinio tipo ir recidyvo. Šio rezultato statistiniam nepatikimumui įtakos galėjo turėti per maža pacientų imtis. Mūsų atlikto tyrimo duomenys neprieštarauja nei Sugarbaker pasiūlytiems kriterijams, nei Elias bei Honore atliktų tyrimų išvadoms, dėl kurių pacientams rekomenduojama pakartotinė operacija dėl galimo ligos recidyvo.

Sugarbaker nebuvo pirmasis, kuris pradėjo taikyti relaparotomijas metastazių diagnostikai ir gydymui. Kol nebuvo pasiūlytų algoritmų, identifikuojančių pacientus, priklausančius didelės rizikos grupei recidyvui atsirasti, Wangensteen su kolegomis [12] 1948 metais Minesotos universitete inicijavo pirmąsias pakartotines operacijas besimptomiams pacientams, kuriems buvo atlikta virškinamojo trakto vėžio rezekcija. Šio tipo operacija buvo vienintelė galimybė įvertinti ilgalaikius tokio gydymo rezultatus. Kiekvienam pacientui kas 6–8 mėnesius buvo atliktos relaparotomijos ir šalinamos metastazės tol, kol liga buvo visiškai išgydoma arba tapo nekontroliuojama. Tyrimo duomenimis, 17 % pacientų, kuriems per relaparotomijas buvo nustatytas ligos recidyvas, gydomi pasveiko. Dėl relaparotomijų 17 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas recidyvas, mirė relaparotomijos metu. Taip pat rezultatai parodė, jog 3,2 % pacientų po pakartotinių operacijų mirė, nors operacijos metu jiems nebuvo diagnozuotas ligos atsinaujinimas. Dėl šių mirčių toks gydymas buvo kritikuojamas, todėl Sugarbaker norėjo sugalvoti algoritmą, kuris leistų procedūrą siūlyti ne kiekvienam, bet tik esantiems didelės recidyvo rizikos grupės pacientams.

7 lentelė. Rizikos veiksniai recidyvui atsirasti skirtingų autorių ir mūsų tyrimo duomenimis

	Sugarbaker ir bendraut.	Elias ir bendraut.	Honore ir bendraut.	Mūsų tyrimo duomenys
Mucininė diferenciacija	+	–	–	–
T3–T4 navikas	+	–	–	T4>T3
Invazija į gretimus organus	+	–	+	–
Lokali metastazės kiaušidėse	+	+	+	–
Naviko perforacija	+	+	+	–
Spindį užkimšęs navikas	+	–	–	+
Lokali karcinomatozė	+	+	+	–
Invazija į regioninius limfmazgius	–	–	–	+

Prieš Sugarbaker pasiūlant revizinės laparotomijos procedūros algoritmą didelės rizikos grupės pacientams [5], Verwaal ir bendraautorai atliko atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame buvo lyginami pacientai, gydyti CRS ir HIPEC, su pacientais, gydytais paliatyviai (kontrolinė grupė). Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo kontrolinėje grupėje siekė 7,7 mėn., HIPEC grupėje – 12,6 mėn., o bendras išgyvenamumas – atitinkamai 12,6 mėn. ir 22,2 mėn. [13, 14]. Tyrimas rodo reikšmingą išgyvenamumo padidėjimą pacientams, sergantiems kolorektaliniu vėžiu su pilvaplėvės karcinomatoze, lyginant gydymą CRS ir HIPEC vien su paliatyvia operacija. Spiliotis ir bendraautorai publikacijoje teigia, jog didesnis karcinomatozės išplitimas yra reikšmingas išgyvenamumui. Atlikę tyrimą jie nustatė, kad esant PCI < 16 (*peritoneal carcinomatosis index*) yra geresni išgyvenamumo rezultatai nei esant PCI > 16 (atitinkamai 11,8 mėn. ir 6,4 mėn.), todėl HIPEC

gydymas turėtų būti siūlomas kuo anksčiau, kol karcinomatozė neišplito [15].

Apibendrinant pasakytina, kad relaparotomija po atliktos radikalių kolorektalinio vėžio operacijos yra naudinga pacientams, turintiems rizikos veiksnių recidyvui atsirasti: aukštesnę naviko stadiją, didesnę išplitimą į regioninius limfmazgius bei spindį obturavusį naviką. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp ligos recidyvavimo ir naviko lokalizacijos ar perforacijos bei histologinio tipo neradome.

Išvados

Mūsų rezultatai ir literatūros analizė rodo, jog po radikalių naviko šalinimo operacijos yra tikslinga pacientų medicininės būklės stebėseną dėl ligos recidyvavimo. Recidyvavus ligai, tokių pacientų išgyvenamumas labai sumažėja. Vertinant pacientų rizikos veiksnius recidyvui atsirasti, pacientams turėtų būti svarstoma relaparotomijos su CRS ir HIPEC galimybė.

LITERATŪRA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 392: 402.
2. Valuckas KP, Didžiapetrienė J, Uleckienė S, Smailytė G. Colorectal cancer situation and future perspectives. *Theory and Practice in Medicine.* 2009, vol. 15, no. 2.
3. Esquivel J, Elias D, Baratti D et al. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2008; 98(4): 263–7.
4. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16): 3284–92.
5. Sugarbaker PH. Second-Look Surgery for Colorectal Cancer: Revised Selection Factors and New Treatment Options for Greater Success. *Int J Surg Oncol.* 2011 (2011); ID 915078.
6. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2003; 12(3): 703–27.
7. Van Der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer Journal.* 2009; 15(3): 216–24.
8. Sugarbaker PH, Gunderson LL, Wittes RE. Colorectal cancer. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Vol. 1. Philadelphia, Penn, USA: J. B. Lippincott; 1985, p. 795–866.
9. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2007; 247: 445–50.
10. Honore C, Goere D, Souadka A et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan; 20(1): 183–92.
11. Minn AJ, Massagué J. Invasion and metastasis. In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds) *Cancer Principles and Practice of Oncology* 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2011; 113–27.
12. Wangenstein OH. Cancer of the colon and rectum; with special reference to earlier recognition of alimentary tract malignancy; secondary delayed re-entry of the abdomen in patients exhibiting lymph node involvement; subtotal primary excision of the colon; operation in obstruction. *Wisconsin Medical Journal.* 1949; 48: 591–7.
13. Verwaal VJ et al. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy inpatients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2426–32.
14. Verwaal VJ et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3737–43.
15. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Datsis A, Rogdakis A, Kekelos S. Peritoneal carcinomatosis: intra-operative and post-operative assessment of patients undergoing cytoreduction and HIPEC. *Hepatogastroenterology.* 2010 Sep–Oct; 57 (102–103): 1052–9.