

Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego

Epidemiology, screening and staging of colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Potemski, prof. UM
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Katedra Onkologii Uniwersytetu
 Medycznego w Łodzi
 Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
 ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
 Tel.: +48 (42) 689 54 31
 Faks: +48 (42) 689 54 32
 e-mail: piotrpo@mp.pl

STRESZCZENIE

W Polsce w 2007 roku zanotowano 14 244 zachorowania na raka jelita grubego (C18–C20) — 6352 u kobiet i 7892 u mężczyzn. Rak jelita grubego zajął trzecie miejsce wśród najczęstszych nowotworów złośliwych (po raku płuca i piersi), odpowiadając za 11,1% nowych zachorowań. Szacowany standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce w 2008 roku wynosił 49,3/100 000 na rok u mężczyzn i 25,7 u kobiet, a współczynnik umieralności — odpowiednio: 29,8 i 15,7. W Europie rak jelita grubego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i stanowi 13,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Szacowany standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jelita grubego w Europie w 2008 roku wynosił 57,1/100 000 na rok u mężczyzn i 35,4 u kobiet, a współczynnik umieralności — odpowiednio: 26,8 i 16,6. Zalecanym przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) testem przesiewowym u mężczyzn i kobiet w wieku przynajmniej 50 lat jest coroczne lub co 2 lata wykonywanie badania kału na obecność krwi utajonej. Takie postępowanie zmniejsza umieralność z powodu raka jelita grubego o około 25%. W najnowszej, siódmej edycji klasyfikacji zaawansowania raka jelita grubego według *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) wprowadzono m.in. podział guzów T4 na T4a (naciekanie otrzewnej trzewnej) i T4b (naciekanie innych organów), a także dalszy podział cech N1 i N2 w zależności od liczby zajętych przerzutowo węzłów na N1a (1 węzeł) i N1b (2–3 węzły) oraz na N2a (4–6 węzłów) i N2b (7 lub więcej). Odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których rozpoznanie nastąpiło w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 38,7% (średnia w Europie 54,5%), a u chorych na raka odbytnicy i kanału odbytu — 38,9% (w Europie 53,2%).

Słowa kluczowe: nowotwory jelita grubego, epidemiologia, diagnostyka, badania przesiewowe, stadium zaawansowania nowotworu, rokowanie

ABSTRACT

In Poland in 2007, 14 244 new cases of colorectal cancer (C18–C20) were observed — 6352 in women and 7892 in men. Colorectal cancer was the third most common cancer (behind lung and breast cancer) and corresponded with 11.1% of all new cancer cases. Estimated incidence rate in Poland in 2008 was 49.3/100 000 per year in men and 25.7 in women, whereas mortality rate was 29.8 and 15.7, respectively. In European countries colorectal cancer is the most common malignant neoplasm and corresponds with 13.6% of all new cancer cases. Estimated incidence rate in 2008 was 57.1/100 000 per year in men and 35.4 in women, whereas mortality rate was 26.8 and 16.6, respectively. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recommends faecal occult blood test repeated every 1–2 years as a screening method in men and women aged 50 years and more. It has been shown that such screening reduces mortality from colorectal cancer

by 25%. In the newest, seventh edition of Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) colorectal cancer staging classification, inter alia T4 tumours are subdivided into T4a (penetration of the surface of the visceral peritoneum) and T4b (invasion of other organs). There is also a subdivision of N1 and N2 in respect of number of involved lymph nodes into N1a (1 node), N1b (2–3 nodes), N2a (4–6 nodes) and N2b (7 or more nodes). Five-year survival rate of patients with colon cancer diagnosed in Poland between 1995 and 1999 was 38.7% (mean in European countries 54.5%) and with rectal or anal cancer it was 38.9% (mean in European countries 53.2%).

Key words: colorectal neoplasms, epidemiology, diagnosis, screening, neoplasm staging, prognosis

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 6: 283–289

Epidemiologia

Zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych w Polsce w 2007 roku zanotowano ogółem 128 683 zachorowania i 92 936 zgonów z powodu nowotworów złośliwych [1]. W tym samym roku obserwowano 14 244 zachorowania na raka jelita grubego (C18–C20) — 6352 u kobiet i 7892 u mężczyzn. Rak jelita grubego zajął trzecie miejsce pod względem liczby zachorowań (po raku płuca i piersi) wśród nowotworów złośliwych, odpowiadając za 11,1% zachorowań (u kobiet drugie miejsce po raku piersi, u mężczyzn drugie miejsce po raku płuca). Liczba zgonów z powodu tego nowotworu w tym roku wyniosła 9372 (4231 u kobiet i 5141 u mężczyzn). Rak jelita grubego, stanowiąc 10,1% przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych, zajął pod tym względem u obu płci drugie miejsce po raku płuca (u kobiet trzecie miejsce po raku płuca i piersi, u mężczyzn drugie miejsce po raku płuca).

Standaryzowane współczynniki zachorowalności oraz umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w zależności od umiejscowienia przedstawiono w tabeli 1. W okresie ostatnich kilku

lat odnotowano u mężczyzn wyraźną tendencję wzrostową zarówno w odniesieniu do zachorowalności, jak i umieralności. Dane te wydają się znacznie zaniżone, co prawdopodobnie wynika z niedorejestrowania. Szacowany współczynnik zachorowalności na raka jelita grubego w Polsce w 2008 roku wynosił 49,3/100 000 na rok u mężczyzn i 25,7 u kobiet [2]. Szacowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 29,8 i 15,7.

Na świecie w 2008 roku nowotwory jelita grubego (łącznie z C21 — nowotworami kanału odbytu) stanowiły 9,7% zachorowań na nowotwory złośliwe, a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 17,3/100 000 na rok (20,4 u mężczyzn i 14,6 u kobiet) [3]. Nowotwory te spowodowały 8% zgonów, a standaryzowany współczynnik umieralności wynosił 8,2/100 000 na rok (9,7 u mężczyzn i 7,0 u kobiet).

Rak jelita grubego występuje znacznie częściej w krajach rozwiniętych, a najrzadziej w większości krajów Afryki (z wyjątkiem Afryki południowej). W Stanach Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi obecnie 47,9 (55,8 u mężczyzn i 41,7 u kobiet), a współczynnik umieralności — 17,6/100 000

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce [1]

Table 1. Standardised incidence and mortality rate of colon cancer (C18), sigmoid and rectum (C19) and rectum (C20) in Poland [1]

	Współczynnik zachorowalności (na 100 000)		Współczynnik umieralności (na 100 000)	
	1999 r.	2007 r.	1999 r.	2007 r.
C18				
Kobiety	9,7	10,1	6,7	7,0
Mężczyźni	13,7	15,9	11,0	12,7
C19				
Kobiety	0,6	1,0	0,2	0,3
Mężczyźni	0,9	1,7	0,3	0,4
C20				
Kobiety	5,2	5,6	2,5	2,4
Mężczyźni	9,3	11,8	4,4	5,4

na rok (21,2 u mężczyzn i 14,9 u kobiet) [4]. Szacuje się, że co dwudziesty obecnie urodzony Amerykanin zachoruje na raka jelita grubego.

W Europie rak jelita grubego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Liczba zachorowań wzrosła z 376 000 w 2004 roku do 463 000 w 2008 roku [2, 5]. Stanowi to 13,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. W tym samym okresie liczba zgonów zwiększyła się nieznacznie z 204 000 do 212 000. Rak jelita grubego odpowiada w Europie za 12,3% zgonów z powodu nowotworów złośliwych, zajmując pod tym względem drugie miejsce po raku płuca. Szacowany współczynnik zachorowalności na raka jelita grubego w krajach europejskich w 2008 roku wyniósł 57,1/100 000 na rok u mężczyzn i 35,4 u kobiet [2]. Szacowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 26,8 i 16,6.

Etiopatogeneza i badania przesiewowe

Dotychczas poznano wiele czynników sprzyjających zachorowaniu na raka jelita grubego. Są nimi m.in. czynniki związane z dietą, wiek, stany zapalne jelita grubego (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie), obecność zespołu metabolicznego (otyłość, nadciśnienie, hiperglicydemia, hiperglikemia), palenie tytoniu, występowanie polipów w jelicie grubym, wcześniejsze zachorowanie na raka jelita grubego lub zachorowania u osób spokrewnionych, wcześniejsze występowanie innych nowotworów złośliwych oraz czynniki genetyczne (dziedziczna polipowatość oraz zespół Lynch). W zależności od tego, które z tych czynników występują, możliwe jest określenie stopnia ryzyka zachorowania i objęcie takich osób odpowiednim programem badań przesiewowych.

Umiarkowane ryzyko zachorowania dotyczy osób od 50. roku życia, u których nie występują obciążenia związane z obecnością polipów lub chorób zapalnych jelita grubego, wcześniejszym zachorowaniem na ten nowotwór lub zachorowaniami w rodzinie. Oznacza to, że co najmniej umiarkowane ryzyko zachorowania na raka jelita grubego dotyczy całej populacji, a wiąże się to z dużą i wciąż rosnącą zachorowalnością na ten nowotwór. Zalecanym przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) testem przesiewowym jest badanie kału na obecność krwi utajonej wykonywane co roku lub co 2 lata [6]. Stwierdzono, że u osób, które poddały się co najmniej jednorazowemu badaniu przesiewowemu umieralność z powodu raka jelita grubego była o 25% mniejsza [7]. Kolonoskopię wykorzystuje się przede wszystkim do weryfikacji wyników dodatnich. Rekomendacje *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) jako jedyny test przesiewowy zalecają

wykonywanie kolonoskopii co 10 lat lub alternatywnie przeprowadzanie corocznego badania kału na krew utajoną ewentualnie uzupełnionego rektosigmoidoskopią co 5 lat, albo wyłącznie rektosigmoidoskopii co 5 lat [8]. Oryginalną obserwacją polskich badaczy jest stwierdzenie, że kolonoskopia wydaje się efektywniejszym badaniem przesiewowym u mężczyzn niż u kobiet [9].

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego dotyczy osób z obecnością polipów gruczolowych jelita grubego (także w wywiadzie), z chorobami zapalnymi jelita grubego (wrzodziejące zapalenie, choroba Leśniowskiego-Crohna), przebyłym zachorowaniem na raka jelita grubego lub występowaniem zachorowań na ten nowotwór u członków najbliższej rodziny w wieku poniżej 50 lat. *European Society for Medical Oncology* w tej grupie nie zmienia swoich zaleceń, natomiast NCCN rekomenduje częstsze wykonywanie kolonoskopii (co 2–5 lat, w zależności od sytuacji klinicznej).

Największe ryzyko zachorowania dotyczy osób z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością — *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) lub z zespołami polipowatości jelita grubego. Najważniejszym z nich jest rodzinna polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis*). Zespół Lyncha jest przyczyną 1–3% wszystkich zachorowań na raka jelita grubego [10]. Bezwzględne ryzyko zachorowania na ten nowotwór u osób z zespołem Lyncha wynosi 30–70%. Istotą tej choroby są mutacje genów naprawy nieprawidłowo sparowanych zasad (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*). U kobiet z zespołem Lyncha istnieje również duże ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy. W przypadku rodzinnej polipowatości gruczolakowatej w jelicie grubym są obecne setki lub tysiące polipów i ponieważ niektóre z nich ulegają zezłośliwieniu, właściwie wszystkie osoby z tym zespołem zachorują na raka jelita grubego do 50. roku życia. Istotą rodzinnej polipowatości gruczolakowatej są mutacje genu APC (*adenomatous polyposis coli* — gruczolakowata polipowatość jelita grubego) i zespół ten odpowiada za około 1% zachorowań na raka jelita grubego.

U nosicieli mutacji genów naprawy nieprawidłowo sparowanych zasad ESMO, podobnie jak NCCN, zaleca wykonywanie kolonoskopii co 1–2 lata, począwszy od 20.–25. roku życia [11]. U osób z jawną klinicznie rodzinną polipowatością gruczolakowatą endoskopowe badania przesiewowe są mało skuteczne ze względu na fakt, że tak dużej liczby polipów nie można usunąć w trakcie zabiegu. Kolonoskopię wykonuje się natomiast u nosicieli mutacji, u których jeszcze nie pojawiły się polipy, oraz u osób z nimi spokrewnionych. Endoskopię przeprowadza się wtedy co 2 lata, począwszy od 12.–14. roku życia. Polecany zabiegiem profilaktycznym po stwierdzeniu pojawienia się mnogich

polipów jest proktokolektomia lub całkowite wycięcie jelita grubego. Oceny endoskopowej zespolenia i, jeśli nie wykonano całkowitej kolektomii, także odbytnicy dokonuje się później co 6–12 miesięcy. U osób, u których nie przeprowadzono profilaktycznego zabiegu chirurgicznego, kolonoskopię połączoną z polipektomią wykonuje się co rok.

Klasyfikacja zaawansowania raka jelita grubego

Stopień zaawansowania raka jelita grubego bywa określany według trzech systemów: klasyfikacji Dukesa (najstarszej i najmniej precyzyjnej), zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, *The Modified Astler-Coller*) oraz stanowiącej obecnie przyjęty standard klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis (TNM)*. Od

2010 roku obowiązuje nowa, siódma edycja klasyfikacji zaawansowania nowotworów złośliwych UICC/AJCC [12, 13]. Wprowadzono w niej między innymi następujące zmiany:

- podział guzów T4 na guzy T4a (naciekanie otrzewnej trzewnej) i T4b (naciekanie innych organów);
- dalszy podział cech N1 i N2 w zależności od liczby zajętych przerzutowo węzłów na N1a (1 węzeł) i N1b (2–3 węzły) oraz na N2a (4–6 węzłów) i N2b (7 lub więcej);
- raki T4bN1 obecnie zalicza się do stadium IIIC, a nie IIIB;
- raki T1N2a zalicza się do stadium IIIA, a nie IIIC;
- raki T1N2b, T2N2 i T3N2a zalicza się do stadium IIIB, a nie IIIC.

W tabeli 2 przedstawiono definicje cech TNM, a w tabeli 3 klasyfikację zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. Porównania systemów Dukesa, MAC i UICC/AJCC dokonano w tabeli 4. Należy stwierdzić, że klasyfikacje Dukesa i MAC obecnie

Tabela 2. Definicje cech *Tumor-Node-Metastasis (TNM)* według siódmej edycji klasyfikacji *Union International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* [13]

Table 2. Definition of Tumor-Node-Metastasis (TNM) in Union International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) classification, 7th edition [13]

Guz pierwotny

TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsukowiczą lub tkanki okołookrężnicze/okołoodbytnicze
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury

Regionalne węzły chłonne

NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N1a	Przerzut w 1 węźle
N1b	Przerzuty w 2–3 węzłach
N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych/okołoodbytniczych
N2a	Przerzuty w 4–6 węzłach
N2b	Przerzuty w co najmniej 7 węzłach

Przerzuty odległe

M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu Przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 3. Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* [13]**Table 3. Clinical stage in *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* classification, 7th edition [13]**

Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe	Stopień zaawansowania
Tis	N0	M0	0
T1–2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1–2	N1a–c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	
T3–4a	N1a–c	M0	IIIB
T2–3	N2a		
T1–2	N2b		
T4a	N2a	M0	IIIC
T3–4a	N2b		
T4b	N1–2		
Każde T	Każde N	M1a	IVA
Każde T	Każde N	M1b	IVB

Tabela 4. Porównanie systemów klasyfikacji stopnia zaawansowania raka jelita grubego [12]**Table 4. Comparison of colorectal cancer clinical stage classification systems [12]**

Dukes	MAC	UICC/AJCC
A	A	I
A	B1	I
B	B2	IIA
B	B2	IIB
B	B3	IIC
C	C1	IIIA
C	C1	IIIA
C	C2	IIIB
C	C1	IIIB
C	C2	IIIB
C	C1	IIIB
C	C2	IIIC
C	C2	IIIC
C	C3	IIIC
D (modyfikacja oryginalnych klasyfikacji)	IVA	
	IVB	

UICC/AJCC— *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*; MAC (*The Modified Astler-Coller*) — zmodyfikowany system Astler-Coller

Tabela 5. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego [12]

Table 5. Five-year survival rate in colorectal cancer patients depending of clinical stage [12]

Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich (%)	
	Rak okrężnicy	Rak odbytnicy
I	74,0	74,1
IIA	66,5	64,5
IIB	58,6	51,6
IIC	37,3	32,3
IIIA	73,1	74,0
IIIB	46,3	45,0
IIIC	28,0	33,4
IV	5,7	6,0

mają już znaczenie tylko historyczne i nie powinny być używane.

Stopień zaawansowania określony na podstawie klasyfikacji UICC/AJCC ściśle wiąże się z rokowaniem. W tabeli 5 przedstawiono odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich 28 491 chorych na raka okrężnicy i 9860 chorych na raka odbytnicy objętych w latach 1973–2005 amerykańskim rejestrem *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) [12].

Rokowanie

Według danych pochodzących z badania EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy, u których rozpoznanie nastąpiło w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 38,7% (średnia w Europie 54,5%), a u chorych na raka odbytnicy i kanału odbytu — 38,9% (w Europie 53,2%) [14]. Dla porównania, dane pochodzące z badania EURO-CARE-2 dotyczyły osób, które zachorowały w okresie 1978–1989 [15]. W przypadku mężczyzn chorych na raka okrężnicy odsetek przeżyć 5-letnich w Polsce wynosił wtedy 25% (średnia w Europie 47%), a kobiet 23% (średnia w Europie 46%). U chorych na raka odbytnicy odsetki te wynosiły, odpowiednio, 21% (42% w Europie) i 22% (43% w Europie). Dane te ilustrują, że w ciągu ostatnich 20 lat nastąpiła poprawa rokowania chorych na raka jelita grubego, co wiąże się najprawdopodobniej przede wszystkim z wcześniejszym wykrywaniem tej choroby, ale także z postępami w zakresie terapii uzupełniającej oraz, w mniejszym stopniu, leczenia choroby przerzutowej. Trend ten jest szczególnie wyraźny w Stanach Zjednoczonych. Według danych SEER odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka

jelita grubego, u których rozpoznano ten nowotwór w 1975 roku, wyniósł 49,7%, 10 lat później zwiększył się do 59,2%, by w 2002 roku osiągnąć aż 67,3% [4]. Rokowanie chorych na raka jelita grubego w Polsce wciąż jest znacznie gorsze niż w rozwiniętych krajach europejskich lub w Stanach Zjednoczonych. Należy zauważyć, że różnica ta bardzo powoli, ale jednak się zmniejsza.

Część informacji zawartych w niniejszym artykule przedstawiono podczas prezentacji wygłoszonej przez autora w trakcie warsztatów edukacyjnych firmy Roche na XIII Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, który odbył się w Sopocie w dniach 2–4 września 2010 roku.

Piśmiennictwo

1. Dostępne na: www.onkologia.org.pl.
2. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 765–781.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. i wsp. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010 Jun 17 [publikacja online].
4. Dostępne na: <http://seer.cancer.gov>.
5. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 481–488.
6. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. i wsp. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v70–v77.
7. Hewitson P., Glasziou P., Irwig L. i wsp. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007 (1): CD001216.

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colorectal cancer screening. Version 1.2011. Dostępne na: www.nccn.org.
9. Reguła J., Rupiński M., Kraszewska E. i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1863–1872.
10. Lynch H.T., de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 919–932.
11. Balmana J., Castells A., Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v78–v81.
12. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer-Verlag Chicago 2010; 173–206.
13. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. (red.) TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2010; 79–83.
14. Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
15. Gatta G., Faivre J., Capocaccia R. i wsp. Survival of colorectal patients in Europe during the period 1978–1989. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 2176–2183.