



**КОЛОРЕКТАЛНИЯТ РАК В КОНТЕКСТА
НА МНОЖЕСТВЕНА ПЪРВИЧНА
МАЛИГНЕНОСТ – ДИАГНОСТИКА,
ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗА**

Васил Маринов Павлов

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР“

Медицински Университет – София
УМБАЛ „Александровска“
Клиника по хирургически болести

София, 2015

Съдържание:

1. Литературен обзор.....	стр. 4
1.1 Множествени първични злокачествени тумори.....	стр. 4
1.2 Множествени първични злокачествени колоректалаи тумори.....	стр. 12
1.3 Колоректален рак и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори.....	стр. 50
2. Цел и задачи.....	стр. 72
3. Материали и методи.....	стр. 74
4. Резултати.....	стр. 79
4.1. Множествени тумори в контекста на отделните случаи(пациенти).....	стр. 79
4.1.1. Анализ на количествените показатели при множествени тумори.....	стр. 81
4.1.2. Анализ на категорийните показатели при множествени тумори.....	стр. 91
4.2. Солитарни тумори.....	стр. 108
4.3. Сравнителен анализ по групи болни в зависимост от характеристиките на тумора.....	стр. 110
4.3.1. Сравнителен анализ солитарни – множествени.....	стр. 110
4.3.2. Сравнителен анализ солитарни – синхронни.....	стр. 112
4.3.3. Сравнителен анализ солитарни – метахронни.....	стр. 114
4.3.4. Сравнителен анализ синхронни – метахронни.....	стр. 116
4.4. Анализ на туморите.....	стр. 122
4.4.1. Общо тумори.....	стр. 122
4.4.1.1. Групи - множествени и солитарни.....	стр. 122
4.4.1.2. Групи - синхронни и солитарни.....	стр. 124
4.4.1.3. Групи - метахронни и солитарни.....	стр. 126
4.4.2. Дебелочревни тумори.....	стр. 128
4.4.2.1. Групи – множествени и солитарни.....	стр. 128

4.4.2.2. Групи - синхронни и солитарни.....	стр. 131
4.4.2.3. Групи - метахронни и солитарни.....	стр. 135
4.5. Множествени първични колоректални тумори.....	стр. 139
4.6. Сравнителен анализ – множествени КРК/солитарни КРК.....	стр. 140
4.7. Екстраколични тумори, асоциирани с КРК.....	стр. 142
4.8. Сравнителен анализ на болничния престой.....	стр. 144
4.9. Преживяемост на болните.....	стр. 144
4.10. Сравнителен анализ на преживяемостта.....	стр. 145
5. Обсъждане на резултатите.....	стр. 154
6. Изводи.....	стр. 202
7. Приложения.....	стр. 204
8. Библиография.....	стр. 226

Съкращения:

КРК – колоректален карцином(и)

КТ, КАТ – компютърна томография

СЕА – карциноембрионален антиген

ТМЕ – тотална мезоректална ексцизия

ННРСС – наследствен неполипозен колоректален рак

Сътр. - сътрудници

РТ – ректално туше

ЯМР – ядреномагнитен резонанс

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ИЗЗД – инсулинозависим захарен диабет

ИНЗД – инсулинонезависим захарен диабет

Въведение:

Публикациите за множествени първични злокачествени тумори датират още от края на деветнадесети век, но научният интерес към този проблем остава голям. Класификацията на тези тумори търпи изменения с годините, а честотата им се оказва по висока от очакваната. Дебелото черво е един от органите, където нередко се срещат множествени първични лезии, както и първични лезии, асоциирани с екстраколични първични злокачествени тумори. Все още множествените първични тумори представляват диагностично предизвикателство, а при едновременно установените лезии все още няма пълно единомислие по отношение на обема на хирургичната намеса. Интерес винаги е предизвиквал въпросът дали множествените първични лезии имат по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта в сравнение със солитарните тумори.

I

Литературен обзор

1. Множествени първични злокачествени тумори

Множествените първични тумори са два или повече първични тумора, установени в един индивид по едно и също време или последователно т.е. това са два или повече първични тумора, възникнали синхронно или метакронно в един орган или различни органи(203). В началото на 20ти век се е смятало, че присъствието на един карцином на дебелото черво има потискащ ефект върху развитието на друг(147). В последствие се установява, че множествените първични колоректални неоплазми са с честота, която е по-висока от очакваната(147; 338; 273).

За първи път през 1878г Whipham описва случай с левкоза и карцином на панкреаса(345). През 1889г Билрот докладва за множествени първични карциноми на млечната жлеза(42; 40). Първият доклад за синхронни колоректални карциноми е на Fenger от 1888г (117), а Черни за първи път отстранява двоен карцином на колона(86). Kreibig 1929г описва едновременната поява на лимфоцитен лимфосарком на терминалния илеум и аденокарцином на цекума при 64-годишен мъж(193). През 1947г Cattell и Boehme описват едновременно наличие на сарком на цекума и аденокарцином на ректума у 26-годишна жена(67). През 1959г Warren описва симултантно присъствие на първичен малигнен лимфом на ректо-сигмоида и аденокарцином на лиеналната флексура(335; 77).

Билрот определя 3 критерия за идентифициране на тези независими тумори: 1) Те трябва да се характеризират от различна хистологична структура, за да може ясно да се определи, че лезиите са

от различен произход; 2) Всяка неоплазма трябва да се е развила от нейния „родителски” епител(т.е. трябва ясно да се определи макро- и микроскопски, че те възникват в различни места); и 3) Всяка лезия трябва да метастазира независимо(40). Оказва се, че стриктността на тези критерии е била отговорна за установената ниска честота на множествените първични тумори, която по всяка вероятност е грешна, защото е възможно два карцинома с еднакви хистологични особености да възникнат независимо един от друг(152). Критериите, предложени от Warren и Gates през 1932г, са по-логични и по-широко използвани за множествени първични неоплазми с различна локализация: 1)Всеки от туморите представлява категорична картина на малигненост; 2)Всеки трябва да е обособен(отделен); 3) Възможността единият да е метастаза на другия трябва да се изключи(152; 338). За множествените първични колоректални злокачествени тумори са използвани следните критерии:

Според Long и сътр. и Moertel критериите за мултицентрични карциноми на дебелото черво са: 1)Всеки злокачествен тумор е обграден от интактна дебелочревна лигавица; 2) Преходна зона, показваща диспластични и атипични клетки и мукозни жлези, отделящи тумора от околната нормална тъкан; и 3) Туморът е ясно отделен от границите на предходни анастомози(292; 220; 237). Според някои доклади първичните злокачествени дебелочревни лезии трябва да са ясно отграничени един от друг от поне 5см интактна чревна стена(333), други използват като критерии отграничаващо разстояние от 4см(351) или 4см с инвазия на малигнени клетки под muscularis mucosae(113), някои възприемат отстояние от 2см като достатъчен критерии(250), а по отношение на метахронните карциноми се докладва, че те трябва да са отдалечени на повече от 5см от мястото на анастомозата от първата резекция(333). За други автори микроскопски преход между нормална мукоза и тумор се смята за достатъчен

критерий за определяне на нов първичен тумор (220; 342; 122). При рецидив няма такъв преход(206). Long и сътр. в серия от 30 случая определени за рецидив на КРК установяват, че 21 са били истински рецидиви, а 9 са били нови първични тумори(220).

Следователно минималните критерии за множествени първични колоректални тумори имат следният вид: 1) да показват ясни отделни ракови огнища, разделени от интактна чревна стена; 2) наличие на преходна зона с атипични клетки и абнормни жлези разделящи тумора от нормална лигавица; 3) да са ясно отделени от преходни анастомози; 4) да няма доказателство, че са метастаза, рецидив или субмукозно разрастване на предишен тумор (239; 220; 266; 342; 206).

Случаите на първична множествена малигненост се разделят на две основни групи: 1) Такива, при които два или повече карцинома присъстват едновременно, т.н. симултантни или синхронни (58). Синхронни предполага, че туморите са установени едновременно или предоперативно или в резецирания материал(51). 2) Такива, при които първият карцином е последван от втори след известно време, т.е. метахронни. Това разделение до известна степен има условен характер и не винаги е лесно да се направи с категоричност, особено когато интервалът между първия и втория тумор е кратък, защото е възможно вторият диагностициран първичен тумор да е присъствал и преди да бъде остранен първия, но да не е имал клинични прояви. Освен това е възможно пациентът с множествени първични тумори да принадлежи на двете групи, когато присъстват множество карциноми и на двете операции(58). През 1977г Moertel предлага като критерии за определяне на метахронна неоплазма времеви интервал между две първични лезии повече от 6 месеца, който е най-често използваният критерий за класификация на двете групи първични лезии(156; 240). Според Gluckman синхронните карциноми са такива първични лезии, които се установяват или едновременно или в рамките на шест месеца

от диагностицирането на първия злокачествен тумор. Карциноми, диагностицирани след този шестмесечен времеви интервал се определят като метакронни карциноми (132; 94). Този разграничителен времеви интервал се използва най-често за множествените първични злокачествени колоректални тумори (13; 180; 71; 19; 333; 21; 206; 81; 156; 231; 203; 30; 92; 281; 197; 50; 243; 351; 204). В проучванията на тази тематика нерядко използваният времеви интервал между двете групи тумори е дванадесет месеца(178; 349; 228; 198; 308; 348). Много по-рядко за този интервал се използват три месеца(144), един месец(147), два месеца(209), две години(65) като в последния цитиран доклад диагностицираните карциноми в рамките на две години от първия карцином се определят като пропуснати синхронни лезии, а някои определят метакронният рак като първична злокачествена лезия, установена по всяко време след диагнозата на първия тумор(179, 155).

Докладва се, че като цяло синхронните карциноми не повлияват неблагоприятно прогнозата, ако се открият и лекуват навреме, но ако се пропуснат, те по-късно се проявяват като т.н. ранен метакронен тумор в напреднал стадий(261; 69). За понятието ранен метакронен рак са използвани различни времеви интервали като критерии. Според едни доклади ранните метакронни карциноми са лезии възникнали до две години след първия диагностициран тумор, а късните метакронни карциноми – лезии, диагностицирани след две години от диагнозата на първата лезия(179). Според други проучвания ранният метакронен карцином е тумор, диагностициран до три години след първия първичен тумор(121; 69; 50). Според Kiefer и сътр. ранните метакронни карциноми(в рамките на две години) достигат 40%(179), но други приемат „ранните” метакронни лезии като пропуснати синхронни(273). Синхронни метакронни карциноми са два или повече карциноми, диагностицирани по едно и също време след първата лезия.

Един индивид може да развие множествени първични тумори поради следните причини: експозиция на канцерогенни фактори на околната среда, генетична предрасположеност, терапия за първи злокачествен тумор, имунокомпроментиран/имунодефицитен статус или комбинация от тези фактори(112; 165; 249; 253). Онкологично болният пациент е с повишен риск от развитие на втори злокачествен тумор поради същите фактори - канцерогенна експозиция(36; 290; 88; 346), генетична предиспозиция или като страничен ефект от проведена химиотерапия(320; 84) или лъчелечение(49; 283; 270). Етиологията на втория първичен злокачествен тумор не е свързана само с един фактор, а най-вероятно е мултифакторна(136; 16; 303; 318; 285; 324; 99). Общите рискови фактори може да предизвикат по-честа комбинация на някои злокачествени заболявания от очакваната(100). Levi и сътр. установяват, че пациенти с диагностициран първичен злокачествен тумор са с повишен постоянен риск от развитие на втори първичен злокачествен тумор със същата локализация(208; 209). Schoenberg докладва, че пациентите със злокачествено заболяване имат 1,29 пъти по-висок риск за развитие на втори злокачествен тумор в сравнение с хората, които не са били никога диагностицирани с такова заболяване(289).

Изучаването на случаите с множествени първични тумори може да осигури полезна информация за изработване на протоколи за скрининг и проследяване с цел повишаване на ефективността на лечението(281).

Множествените първични карциноми не са редки в клиничната практика. През последните години показателят за ръст на първичните множествени злокачествени тумори се е увеличил почти 10 пъти, а честотата им достига 13-15% от всички онкологични заболявания(13). Като причини за този ръст на множествените първични злокачествени новообразувания може да се изтъкнат увеличението на средната

продължителност на живота, повишената интензивност на канцерогенни въздействия, урбанизацията, наслагване на наследствена обремененост, ранната диагностика и усъвършенстването на медикаментозната терапия и лъчелечение, спомагащи за удължаване на преживяемостта на онкоболните, което позволява на болния да доживее до развитието на втори злокачествен тумор, а това резултира в увеличение пропорцията на последващи първични лезии. Модерните методи на диагностика позволяват диагностицирането на много синхронни тумори, които в миналото са били пропускани (13; 71; 306; 28; 329; 80; 180). С увеличаването на продължителността на живота се увеличава както честотата на злокачествените заболявания, така и смъртността от тях(349; 233; 224; 73). Установено е, че пациентите с множестви първични тумори по-често са били с по-лошо здравословно състояние и са изпитвали в по-висока степен негативно влияние на рака върху тяхното здраве в сравнение с пациентите с един първичен тумор(313).

Определянето на точната честота на множествените първични тумори е трудно, защото вторият тумор може да бъде пропуснат при диагнозата и лечението за първия, а след време може да бъде определен като рецидив или метастаза на първия(146; 95; 206).

Много проучвания са оценявали честотата на множествените първични злокачествени тумори, която в повечето от тях варира от 0,73% до 11,7% (336; 239; 306; 28; 101; 158; 338; 97; 238; 32; 164; 73). Уено и сътр. докладват за 5,2% честота сред 24 498 онкоболни(322). Според друго проучване случаите на множествени първични злокачествени тумори представляват 7% от новооткритите злокачествени тумори(216). Dong и сътр. докладват за 8,5% честота на случаите с множествена първична малигненост сред серия от 633 964 онкоболни(100). Шведско проучване докладва за честота от 11% на

случаите с множествени първични злокачествени тумори и то при изключване на *in situ* лезии, като проучването обхваща 30-годишен период и 808 522 онкоболни(125). Друго проучване докладва за честота от 16% от новооткритите злокачествени тумори(319). Thong и сътр. докладват за честота от 16,6%. В това проучване са изследвани 3 615 случая на онкоболни, като една шеста от тях са преживели множествени първични тумори(313). При аутопсионни серии докладваната честота достига 36% (234; 166). Големите различия в тези резултати се дължат на различни критерии за включване на пациентите в проучването, различните им характеристики и различните критерии за диагностика на множествените тумори(91). Честотата на случаите с метакронни лезии е по-висока (91; 61; 254; 166). 18% от инцидентно установените първични злокачествени тумори в САЩ са втори първични злокачествени тумори в съответните индивиди. Вторите(последващи) първични злокачествени тумори, особено солидните тумори, са причина за смъртност и заболяемост при оцелелите онкоболни, успешно лекувани за първия си злокачествен тумор(253). При пациенти с КРК работата се фокусира върху това заболяване, поради което може да се пропусне второ първично злокачествено заболяване.

Kilciksiz и сътр. проверяват раков регистър от 20 895 злокачествени тумора за период от 1993г до 2005г. Анализирани са само случаите с два първични тумора. Честотата на множествените първични тумори е била 2,9% в серията от 20895 случая, което отговаря на честота от 1,4% спрямо всички пациенти със злокачествени заболявания. 59,8% са били мъже. Най-честата локализация на туморите е била кожа(17,1%), пикочен мехур(8,9%) и тънко черво-колоректум-анус(7,7%)(180). Повечето проучвания докладват, че мъжкият пол е по-често засегнат (226; 101; 299; 61; 141; 142; 222). Установено е, че пациентите с множествени тумори са по-

възрастни от тези със солитарни тумори(91). Според Luciani и сътр. развитието на множествени първични злокачествени тумори е по-характерно освен за мъжкия пол и за напредналата възраст. Оценена е честотата на множествените първични тумори при възраст над 70г., сравнявайки тази група с по-млади пациенти. Изчислено е, че към 2030г. 70% от всички неоплазми ще се развият при хора над 65г. Честотата на множествените първични злокачествени тумори в групата на възрастните и тази на пациентите под 70г е била 15% и 6% съответно. Най-често срещаните комбинации на тумори в един пациент са били простата-бял дроб и простата-колоректален карцином(222). По отношение на разпределението по пол и възраст са докладвани и други резултати. Хърватски колектив е проучил случаи на множествени първични злокачествени тумори. За 6-годишен период е установена честота от 2,4% на тези случаи. Честотата им е била по висока при жени, а освен това жените са били в по-млада възраст при диагнозата. Най-честата комбинация между първични тумори при мъжете е била рак на простата – злокачествен тумор в ГИТ(особено КРК) и хематологично злокачествено заболяване – злокачествен тумор в ГИТ, а при жените – рак на млечната жлеза – рак на контралатералната млечна жлеза и хематологично злокачествено заболяване – рак на млечната жлеза(43).

Bittorf и сътр. проучват случаите на пациенти с три и повече първични злокачествени тумора. Периодът на проучването е 40 години(1954-1995) и обхваща 52 398 онкоболни. Установени са 57 случая (0,1%) с три и повече първични тумора(44). Salem и сътр. проучват случаите на множествена първична малигненост с цел установяване на пациенти с три и повече първични тумора. За 5-годишен период(2006-2011г) са проучени 14 040 случая на онкоболни. Установени са 319(2,3%) пациенти с два и повече първични злокачествени тумора и 23(0,16%) пациенти с три и повече първични

злокачествени тумора. Най-често срещаният първичен тумор сред пациентите с три и повече тумори е бил КРК. Най-честите комбинации са били КРК - немеланомен кожен рак, колоректум-бъбрек и немеланомен кожен рак – бъбречен първичен злокачествен тумор(282). Докладвани са и случаи на 5 първични злокачествени тумора в един пациент (68, 234).

Освен до увеличението на честотата на множествените първични тумори като цяло, техническият напредък в диагностицирането на злокачествените заболявания доведе и до увеличаване на честотата на диагностицирани множествени първични тумори едновременно с диагнозата на КРК. Диагностицирането на един първичен злокачествен тумор трябва да алармира лекуващите лекари да изключат или установят друг първичен злокачествен процес. Необходима е клинична бдителност, за да се намалят пропуските при наличието на синхронни първични злокачествени тумори в един пациент. Възможността за множествена първична малигненост трябва винаги да се има предвид при лечението и проследяването на онкоболни. Навременното диагностициране на такива заболявания ще помогне на лекаря за подбиране на правилния подход на лечение в конкретния случай и ще подобри прогнозата при такива пациенти. Поради реалистичния потенциал за дългосрочна преживяемост се препоръчва агресивно лечение на тези пациенти (355; 282).

2. Множествени първични злокачествени колоректални тумори

Колоректалният карцином е втората водеща причина за смъртност при онкоболните в Европа и САЩ с приблизително 300000 новооткрити и 200000 смъртни случая годишно в посочените територии(260) . В САЩ са регистрирани 141 210 нови случаи на колоректален карцином за 2011г(295). Колоректалният карцином

съставлява 13% от всички случаи на рак и е трети по честота за 27-те страни членки на Европейския съюз след рака на гърдата и простатата и втори като причина за смърт след белодробния рак (118). Новооткритите случаи на колоректален рак за 2012г в Европа се оценяват на 342 137(56% мъже и 44% жени), което прави по около 1000 нови случая на ден. Изчислената честота за колоректалния карцином като причина за смърт е 149 984(53% мъже и 47%жени) (118; 325).

При разглеждане на 5680 аутопсионни протокола Shah и сътр. установяват, че дебелото черво е органът, който е най-често засегнат – 32% от всички случаи на множествени първични злокачествени тумори(292).

Честотата на множествените първични колоректални тумори в повечето проучвания варира от 2% до 5% (344; 81; 309; 69; 322; 333; 258; 130). Според Lee клиничната честота на множествените първични колоректални карциноми варира от 0,6% до 12,3% в зависимост от това дали критериите за диагноза включват дебелочревна полипоза и улцерозен колит(206). В серия от 30 275 случая на първични колоректални карциноми, докладвани в литературата, неговият екип установява, че 1,407(4,6%) са били множествени колоректални карциноми (299; 95; 239; 266; 96; 317; 343; 145; 201; 152; 110; 35; 56; 109; 206). Hajdu и Hajdu докладват, че при 25 от 205 пациенти с дебелочревен карцином се установяват мултифокални карциноми(140). В серия от 6012 случая на КРК Moertel установява, че в 4,3% е имало дискретни мултифокални лезии в колона(239). Въпреки установената средна честота от около 4% като цяло честотата на множествените първични злокачествени колоректални тумори варира в сравнително широки граници, което може да се демонстрира от следните примери подредени по възходящ ред в зависимост от честотата. Yoon и сътр. проучват 1669 случая на КРК за 8-годишен период и установяват 26

пациенти(1,6%) с множествени първични колоректални тумори(351). Hojman и сътр. докладват за 2,05% честота на множествените първични колоректални тумори(152). В проучване от Юта(САЩ) Samadder и сътр. изследват случаите на синхронни и метакронни КРК. Установени са 18 782 пациенти с КРК за 30-годишен период - 2,3% са били случаите на множествена първична малигненост, 0,71% са били със синхронни КРК и 1,60% са били с метакронни КРК (284). Fu и сътр. проучват група от 1462 пациенти с КРК и установяват 39(2,67%) случая на множествени първични КРК(126). Wang установява честота от 2,74% на множествените КРК сред група от 1348 пациента с КРК (333). В мета анализа на He върху 2025 случая на множествени КРК е изчислена честота от 2,9% на множествените КРК(143). Fante и сътр. докладват за 4% честота на множествените първични колоректални тумори в група от 1298 пациента за 8-годишен период(116). Burns посочва честота от 4,2%(56). Cai и сътр. установяват 168 случая(4,6%) на множественни КРК в група от 3663 случая на КРК за период от 18 години(62). По-висока честота се докладва в няколко проучвания. Ekelund и Phil докладват за 6,5% множествени първични злокачествени колоректални тумори(109). Takahashi и сътр. докладват за честота от 6,8% на множествените първични колоректални тумори сред всички КРК(307). Raab и сътр. докладват за честота на множествените КРК от 7,3% за 13-годишен период в 1352 случая с КРК(269). Diamante и Vascon докладват за 9,1%(96), Traviesco и сътр. за 12% за 20-годишен период(317). Според Wang честотата на синхронните и метакронните колоректални карциноми варира в границите на 2,0-8,1% и 0,6-10,6% респективно(333). Разглеждайки честотата поотделно за синхронните и метакронни първични колоректални злокачествени тумори се установяват следните данни: Welch проучва случаите на множествени първични КРК за 15-годишен период. Установени са 101 случая с

множествени първични колоректални тумори- 2,8% от всички КРК са били метакронните и 1,7% - синхронните КРК(344). Тези резултати кореспондират със споменатата по-горе по-висока честота на метакронните лезии, но и по отношение на разпределението по този показател са докладвани различни данни. Brambilla и сътр. например докладват за честота от 2,68% на синхронния и 0,67% на метакронния карцином(50). В друга по-голяма група от 141 945 пациенти с хистологично доказан първичен колоректален тумор за 14 години 3042(2.4%) и 1526(1.1%) случая са диагностицирани със синхронни и метакронни карциноми съответно(273).

Особен интерес представляват синхронните КРК, отражение на което е и по-големия брой проучвания само върху синхронния КРК спрямо проучванията върху метакронния КРК. Ниската честота на синхронния колоректален карцином е причина за трудностите при изследването на характеристиките му(197). Честотата на синхронния колоректален рак в различните проучвания варира от 0,6% до 9% (69; 197; 128; 199; 243; 250; 261; 50; 137; 333; 113; 330; 252; 202; 69; 18; 309; 39). Много проучвания са правени върху по-малко от 50 пациенти(137; 197). Проучване от Пицбърг(САЩ) докладва за честота на случаите със синхронни КРК от 1,2% в група от 4760 случая на колоректален карцином за периода 2002-2012г. като са установени 58 пациента със синхронни колоректални карциноми(155). Lam и сътр. изследват синхронния колоректален карцином като установяват 102 случая на синхронен колоректален карцином, които са сравнени с 1793 случая на солитарен колоректален карцином. Честотата на синхронния колоректален карцином е била 3,6%, като в проучването са включени пациенти с ФАП и улцерозен колит. Средната възраст на пациентите е била 70 години(от 24 до 92г) (197). Проучване със същите критерии за синхронен карцином върху 15 562 колоректални карцинома е установило честота на синхронния карцином от 3,8%(202). Холандски

екип докладва за 3,9% честота на синхронните КРК сред 13 683 пациенти с колоректален карцином за периода от 1995-2006г. Един от 25 пациенти с колоректален карцином е бил със синхронни първични тумори(243; 284). Lasser докладва за 6.2% честота на синхронни аденокарциноми на колоректума(201). В проучването на Fang честотата на синхронния КРК е оценена на 6,9% от всички КРК за изследвания период(115). Fukatsu установява 249 (8%)случаи на синхронни колоректални карциноми в група от 3061 случаи на колоректален карцином(128). Честотата на множествените КРК(синхронни КРК) се увеличава с увеличаване на възрастта на пациентите (202; 261; 243; 284). Високата честота (>3%) на синхронните случаи в някои проучвания може да се дължи на специфични особености на болниците(препращане) или малък брой на случаите в проучванията(284). Според Fante и сътр. честотата на синхронния колоректален карцином намалява от 4% на 2,5%, ако се изключат случаите на наследствен рак(116). Наблюдаваните вариации в честотата може да се обяснят с различия в дефинициите, критериите за избор на пациенти, изследваните популации и периодите на изследването. Освен това в различните проучвания се използват и различни критерии по отношение на времето за определянето на синхронния КРК т.е. – различен времеви интервал, което в значителна степен влияе върху изчислената честота и разпределение. Много регистри определят като синхронни карциноми само такива, които са в различни сегменти на дебелото черво(163), което намалява честотата на тези тумори, а в проучването на Mulder и сътр. от 2011г. голяма част от синхронните карциноми са в един сегмент(243).

Проучванията, направени само върху метахронния КРК са значително по-малко на брой.

В друго свое проучване Mulder и сътр. докладват за 1,3% честота на метахронните КРК(244). Според Bouvier и сътр. честотата на метахронния рак е 2%(48). Calì и сътр. докладват за честота на метахронния карцином от 0.35% на година и кумулативна честота от 6.3% за група от 5476 пациента(65).

Честотата на множествените първични КРК се увеличава до 10-20% при пациенти с ФАП, наследствен неполипозен колоректален рак и улцерозен колит(351). Изразено е мнение, че улцерозният колит заедно с ФАП са отговорни за близо 10% от синхронния колоректален рак(197; 50). В друго проучване 18 случая(10,7%) са били с HNPCC(62). Тази зависимост изглежда логична, ако се разгледа общото влияние на тези заболявания, но разглеждайки ги по отделно се установява следното: в проучване от САЩ ФАП е диагностицирана само в 0,2% от пациентите със солитарни тумори, 1,5% от пациентите със синхронни тумори и 0% от пациентите с метахронни лезии(284). Докладвано е, че ФАП не отговаря за голяма фракция в синхронните и метахронни КРК. Случаите на HNPCC отговарят за 3% от всички случаи на КРК. В подкрепа на това твърдение едно австралийско проучване е установило много малка пропорция на ФАП при синхронните КРК(197) и пропорция от 0% при метахронните КРК(196). В други проучвания се докладва за по-висока честота на случаите с ФАП сред множествените първични КРК. В проучването на Brambilla и сътр. наследствени синдроми(ФАП и HNPCC) са установени при 3,33% (50). В друго проучване е установено, че случаите на ФАП и улцерозен колит съставляват 4% и 2% от синхронните лезии(197). Според японско проучване влиянието на HNPCC върху тези случаи е малко, защото неговата честота е 0,4% от всички случаи на колоректален карцином в Япония(127; 128). В много проучвания пациенти с ФАП се изключват. В повечето проучвания HNPCC не е изключен (333; 113; 256; 264; 261; 199; 255). Mulder и

сътр. са изключили случаите на ФАП и улцерозен колит от проучването си(243). В друго проучване са изключени пациенти с ФАП, HNPCC и улцерозен колит(351). Polk и сътр. изключват от проучването си случаи на ФАП и улцерозен колит, както и полипи с атипия и фокален карцином на върха(266).

Възрастта като категория е важен фактор в честотното разпределение на множествените първични тумори. Както се спомена вече, при възрастни пациенти честотата на множествени първични колоректални тумори е повишена(26). Melvin и сътр. правят проучване върху доклади от аутопсионни серии и установяват, че в серия от 5636 аутопсии, при жени присъствието на окултен втори първичен рак е бил по-малко от 2% между 20 и 59 годишна възраст. Тази честота се увеличава до 3.6% между 60 и 69 годишна възраст и до 4.8% между 70 и 79 годишна възраст. Пациенти на 80 и повече години имат честота от 7.0% на втори първичен рак. При мъже между 20 и 59 годишна възраст само 2.1% от аутопсиите са показали втори първичен рак. Тази честота драматично се увеличава до 5.8% във възрастта между 60 и 69 години, почти двойно повече от тази при жени в същия възрастов диапазон(232). Levi и сътр. проучват 9389 случая на КРК за 34-годишен период и установяват висока честота на втори КРК във възрастовия интервал 30-39години и над 70 години(210). Разглеждайки докладваната средна възраст на пациентите с множествени първични колоректални тумори се установяват вариации и при този показател, което ще бъде демонстрирано по възходящ ред на докладваната възраст в тези проучвания. В проучването на He средната възраст на пациентите е била 53 години (143). Cai и сътр. докладват за средна възраст при диагнозата на КРК от 58 години(62). В анализа на Fu и сътр. средната възраст на пациентите е била 61,02 години(126). Друго проучване докладва за средна възраст на пациентите с множествени лезии от 61,5г (351). Sammader и сътр. докладват за средна възраст при

метахронната група от 67 години и 57% са били мъже, а при синхронната група – 69,7 години и 60% са били мъже(284). В група с метахронни КРК средната възраст при диагнозата на първия тумор е била 71,1години (48). По отношение на проучванията насочени специално към синхронните КРК също се наблюдават различия в средната възраст на пациентите. Докладвани са превалираща честота на млада възраст, старческа възраст и сходна възраст при случаите на синхронните и солитарните лезии (202; 322; 108; 197). Проучване на Nosho и сътр. установило, че синхронните колоректални карциноми са по-чести при възрастни пациенти(252). Ни също докладва, че синхронните карциноми са по-често срещани в напреднала възраст, като средната възраст е била 70г (155). Други проучвания не установяват разлика във възрастта при солитарните и синхронните колоректални карциноми(69; 197). Проучването на Fukatsu и сътр. показва също, че няма възрастови различия при солитарните и синхронните колоректални карциноми, но сравнени и по локализация се е установило, че синхронните лезии в десния колон са по-чести при възрастни пациенти, а синхронните лезии в левия колон са по – чести при млади пациенти(128). Това подкрепя тезата, че карциномът на левия и десния колон е с различни молекулярнобиологични характеристики и различни рискови фактори(50). В заключение относно възрастта на пациентите със синхронни КРК може да се каже, че според някои проучвания пациентите със синхронни колоректални карциноми са предимно възрастни(297; 261; 81), докато според други, пациентите със синхронни колоректални карциноми са по-млади(113; 186). В други проучвания докладват за липса на значителна разлика във възрастта между пациентите със солитарни и пациентите със синхронни карциноми (256; 69).

По отношение на разпределението по пол се наблюдават следните пропорции: в общата популация(всички КРК) средната

възраст при диагнозата е била 71 години и 51,5% са били мъже(243). Разпределението по пол в едно голямо по обем проучване обаче е точно обратното. Установени са 149 622 пациенти подложени на оперативна намеса за колоректален рак, от които 52,9% са жени (287). Проучване обхващащо 35–годишен период и 127 281 пациенти с колоректален карцином докладва, че от всички случаи на колоректален рак(127281) 48,3% са били мъже и 51,7% - жени (112). Множествените първични колоректални тумори се срещат по-често при мъжкия пол(236; 351). Колоректалният карцином е проучван в зависимост от протективното действие на женските полови хормони (66; 247; 47), но неговата възрастова крива при двата пола е подобна на тази при повечето несвързани с полови хормони злокачествени тумори. Интерес представлява разликата в разпределенията по пол, което предполага някаква обща предразположеност, която поне отчасти е свързана с пола и е по-изразена при мъже. Изключването на синхронните първични лезии намалява тази разлика(209). Друго проучване, засягащо тази тематика изследва множествените първични колоректални тумори по отношение на възраст, пол и степен на диференциация на втория тумор и е оценен протективния ефект на женските полови хормони(естрогени) като е направен извод, че намаляването на хормонопродукцията в менопаузата може да увеличи риска от поява на втори колоректален карцином, който е по-слабо диференциран(215). Установява се, че мъжете по-често развиват G1 втори първичен колоректален тумор, а жените G3 в постменопаузалния период(над 55г). Възрастово специфичните честоти на G1, G2 и G3 - лезии са оценени за всеки 5-годишен период при възрастов диапазон от 45 до 94г. При мъже честотата на втори първичен рак в групата с по-млада възраст(до 70г.) е била с 30% по-ниска от тази във втората група с по-напреднала възраст(над.70г.), докато при жени в групата с по-млада възраст честотата е била с 50% по-ниска. Като цяло рискът от

развитие на втори колоректален карцином нараства с възрастта и при двата пола (215). Предполага се, че постменопаузалната употреба на естрогени намалява риска от развитие на колоректален карцином(138; 246). Смята се, че са необходими около 10 години за развитие на карцином от полип(114; 153), както и че естрогенът намалява риска от колоректален рак като забавя нарастването на малки полипи(167). Това обяснява защо честотата на G2 и G3 втори първични аденокарциноми при жените 15-20 години след настъпване на менопаузата достига тази при мъжете, а при възраст над 75 години честотата на G3 втори аденокарцином е по-висока при жените. Установено е, че експресията на естрогенния рецептор бета е много пониска в колоректалния аденокарцином, отколкото в нормална дебелочревна тъкан и намалява паралелно с дедиференциацията на тумора (190; 123).

Резултатите от проучване на Wang и сътр. показват, че пациентите със синхронни и метакронни карциноми нямат съществени различия във възраст, пол и локализация(333).

По отношение на разпредлението по пол само за случаите със синхронни КРК се установяват следните зависимости:

В повечето проучвания синхронните колоректални карциноми са по-чести при мъжете(137; 256). Холандско проучване установява, че при синхронните тумори 60,5% са били мъже(243). Проучване от Юта(САЩ) докладва, че 68% от синхронните случаи са били мъже(197). Според Fukatsu и сътр. мъжкият пол и присъствието на аденоми са независими рискови фактори за синхронни колоректални карциноми, като мъжкият пол носи значителен риск от синхронни лезии в левия колон. 70% от случаите на синхронни карциноми в проучването са били мъже, докато при солитарните те са били 58%(128). Американски екип установява, че рискът за синхронен КРК

е бил значително по-висок за мъжкия пол и индивиди на възраст 65 години и повече. В сравнение със солитарните КРК синхронните по-често са били при мъже и при пациенти над 65 години(284). Асоциацията на мъжкия пол със синхронни КРК се докладва и в други проучвания(202). Едно проучване докладва, че разпределението по пол е почти еднакво(155).

По отношение на различията по пол, касаещи метакронния рак се установяват разнородни данни. Според едно проучване мъжете са по-често засегнати от метакронен колоректален рак – 60,6% спрямо 39,4% жени(48). В друго проучване не е установено показателите пол, възраст и локализация при първия КРК да са свързани с развитието на метакронен КРК(244).

Немалко проучвания оценяват риска за развитие на множествени КРК. Рискът за развитие на колоректален карцином в общата популация е 5%(170). В САЩ рискът за развитие на КРК е 6% за всеки индивид през живота му(294). Установено е, че пациенти със спорадичен КРК са с повишен риск за втори първичен КРК - синхронен или метакронен(38; 210; 284; 114; 243). Изследвайки данни от всички регистрирани случаи на колоректален карцином в I, II и III стадий в Холандия за периода от 1989г до 2008г е отчетен по-висок риск за развитие на втори първичен колоректален тумор при пациенти с предишен колоректален карцином с всякаква сегментна локализация(217). 1,5% са развили метакронен карцином за среден период от 3 години след диагнозата на първия тумор. При 3-5% от оперираните за ректален рак на колоноскопиите се установява втори карцином с различна локализация(325). Уено и сътр. докладват, че рискът за развитие на множествени първични колоректални тумори е вторият най-висок сред всички злокачествени тумори(322).

По отношение на риска само за синхронния КРК е установено, че рискът за развитие на синхронни тумори е значително по-висок при мъже и при възраст над 70 години в проучването на Mulder и сътр(243). Тези резултати за възрастта са установени и от други проучвания (202; 261). Докладваните рискови фактори са мъжки пол (256; 264; 202), напреднала възраст(202; 261) и наличието на синхронни аденоми (113; 202; 309; 69; 243).

По отношение на рисковете само за метакронен КРК е установено, че мъжкият пол, възраст над 60 години, захарен диабет, артериална хипертония и синхронни аденоми са свързани с развитие на метакронен КРК. От тях възраст над 60 години, захарен диабет и синхронен аденом са оценени като рискови фактори за развитие на метакронни неоплазми(205). Установено е също, че рискът за КРК при роднини на пациенти с метакронен КРК е повишен в сравнение с този при роднини на пациенти със солитарен КРК и е 1,4 пъти по-висок за роднини от първо коляно. Тези нива на риск остават непроменени при изключване на случаите с ФАП(284). Bouvier и сътр. оценяват риска за развитие на метакронен колоректален карцином изследвайки 10 801 пациента с колоректален рак за период от 27 години. Кумулативният риск за метакронния карцином на петата година е 1,8%, на десетата 3,4%, а на двадесетата – 7,2%. Изразена е позицията, че пациентите с колоректален рак са с повишен риск от развитие на метакронен колоректален рак и е необходимо доживотно колоноскопично проследяване и то чрез тотална колоскопия поради висока честота на дясна локализация на метакронните тумори(48).

Настоящите препоръки за скрининг за спорадичен КРК се състоят в инвазивни и неинвазивни методи, прилагането на които трябва да започне на 50-годишна възраст. Най-често използваните методи са тест за окултна кръв в изпражненията в комбинация със

сигмоидоскопия на всеки 5 години. На всеки 10 години трябва да се извърши колоноскопия. Употребата на теста за окултна кръв в изпражненията е довела до намаляване на смъртността от ракови заболявания, но не е установено намаляване на честотата на злокачествените заболявания. Това се дължи на недостатъчна чувствителност на този тест за установяване на много диспластични аденоми и карциноми в ранен стадий. От скоро се препоръчва и КТ, както и имунохимично фекално изследване и фекален ДНК-тест(294). Проучване на Cochrane е показало 16% намаление на риска от смъртност от колоректален карцином при използване на тест за окултно кървене във фекалиите на всеки две години(149). Според европейската консенсусна конференция за колон и ректум от 2014г.(325) имунохимични тестове за окултна кръв във фекалиите са предпочитани в програмите за скрининг в Европа според европейските ръководства за качество на скрининга за колоректален карцином(331). През годините са получени и убедителни доказателства от рандомизирани проучвания за ефективността на гъвкавата сигмоидоскопия в намаляването на честотата и смъртността при колоректалния крацином(291; 30). Скринингът за колоректален карцином е препоръчан на ниво Европейски съюз и е прогресивно въведен в повече от 12 държави, които най-често използват имунохимичния тест(331). СЕА, поради ниска специфичност не може да се използва за диагностициране на колоректален карцином, но може да помогне за оценка на прогнозата(219). Колоноскопията е метод на избор в диагностиката на колоректалния карцином и се предпочита пред сигмоидоскопията. При непълна предоперативна колоноскопия може да се извърши интраоперативна такава или след 3 месеца от операцията както и виртуална колоноскопия(КТ-колонография)(241). Въпреки сходните резултати на колоноскопията и КТ-колонографията в диагностицирането на напреднал колоректален карцином,

колоноскопията с биопсия остава метод на избор за диагностициране на КРК(181). С умерен консенсус е прието, че иригографията е трети метод на избор за диагностициране на КРК при пациенти без обструкция, ако колоноскопията не е възможна или е противопоказана, а КТ-колонографията не е наличен метод(241). За диагностициране на КРК са необходими клиничен преглед, фамилна анамнеза, анамнеза за полипи и други злокачествени тумори, СЕА(за маркера - 105; 219). Трябва да се извърши тотална колоноскопия. По отношение на рецидив обаче ендоскопията рядко е първи индикатор за рецидив(0-19%) (93). Проследяването чрез колоноскопия на пациентите с КРК трябва да се извърши веднъж до две години след операцията като основната цел е премахването на метакронни полипи, тъй-като е установено, че при тези пациенти е повишен рискът от развитие на втори колоректален карцином особено в рамките на две години от резекцията на първия карцином(79; 325). Изчислено е, че 4,5% от КРК при роднините от първо коляно на пациенти със синхронни и метакронни КРК щяха да се пропуснат при използване на настоящите ръководства, които не препоръчват скрининг за КРК при роднини от първо коляно на пациенти с КРК над 60-годишна възраст сравнено с 4,3% от КРК при роднини от първо коляно на пациенти със солитарни КРК. Настоящите ръководства за скрининг не отчитат повишения риск за КРК при роднини на пациенти със синхронни и метакронни КРК спрямо тези пациенти с каквато и да е фамилна анамнеза за КРК(274). Приложението на настоящото ръководство за скрининг показва, че 3% от роднините от първо коляно с КРК са развили рак на по-млада възраст от препоръчаната за начало на скрининг за КРК като това важи за групата на синхронни, метакронни и солитарни КРК. Това обаче потвърждава направените препоръки, защото скрининг на популационно ниво с ниво на грешка(пропуск) по-малко от 5% се счита за адекватен(284). Latournerie и сътр. установяват, че за периода

1976-2004г с увеличаване на честотата на използване на колоноскопията се увеличава и честотата на диагностицираните синхронни колоректални карциноми(202). Авторът изказва мнение, че е наложителна тотална колоноскопия предоперативно, каквато е препоръката на Американската асоциация за клинична онкология(276; 243). Поради това при всички пациенти с диагноза колоректален рак трябва да се изследва цялото дебело черво за други първични лезии предоперативно, което ще прецизира планираната оперативна интервенция(23). Въпреки че колоноскопията е стандарт за това, дори и в комбинация с двойноконтрастно бариново изследване не се диагностицират всички синхронни лезии, като точността е оценена на 66%(252). Препоръчва се палпация на целия колон по време на операция за солитарен тумор, за да не се пропуснат синхронни лезии, които не са установени в предоперативната подготовка(69; 252; 50). Предоперативното установяване на синхронен карцином може не само да определи подходящата хирургична стратегия, но и да насочи към логичен алгоритъм на проследяване чрез своевременна иригография и колоноскопия, УЗД, КТ, СЕА, окултно кървене и окултен албумин във фекалиите(333; 171; 5). Въпреки това много резултати са все още незадоволителни. Finan и сътр. са диагностицирали само 42% от 59 синхронни карциноми предоперативно(121). Chen и сътр. докладват, че 66%(31/47) от синхронните карциноми са установени при предоперативна иригография и/или колоноскопия(69) . В групата на Wang и сътр. нивото на предоперативно диагностициране достига 87%, 85% са в Dukes C или D (333). Предоперативната оценка е правена с КТ, ФКС, иригография и туморни маркери(334). Пропуснати синхронни КРК се проявяват по-късно като ранен метакронен рак в напреднал стадий, което налага повторна операция и води до увеличаване на заболяемостта(256; 171). Finan и сътр. докладват, че 58% от синхронните тумори са пропуснати в предоперативния период,

24% са диагностицирани по време на операцията, а 34% са открити в резецирания материал постоперативно(121). Heald и Bussey докладват, че до 69% от синхронните КРК се пропускат дори при интраоперативна палпация на колона(145). Затова се преопръчва тотална колоноскопия предоперативно(229; 29). Идентификацията на туморите в проксималния колон може да е затруднена и невъзможна на ФКС, поради обтуриращ дистален тумор. Между 8% и 29% от случаите на КРК постъпват с остра чревна непроходимост(90), което прави невъзможна тоталната колоноскопия предоперативно в тези случаи. В проучване на Wang и сътр. 55 пациента са диагностицирани предоперативно чрез колоноскопия, иригография и КТ, а 15 са диагностицирани интраоперативно, поради обема на дисталния тумор, който не е позволил тотална колоноскопия(334). Ако предоперативно не се изследва целият колон много важни се оказват интраоперативната палпация и интраоперативната колоноскопия (174; 34). Докладвано е, че интраоперативната палпация на целия колоректум може да установи приблизително 60% от неочаквани синхронни тумори(69). Алтернативен метод е виртуалната колоноскопия(172), както беше споменато по-горе за солитарния КРК. КАТ, ЯМР и ехографията са много важни в предоперативната оценка на КРК, но интраоперативната ендоскопия е незаменима, особено в случаите на малигнена чревна обструкция. За някои клиници колоноскопията и триизмерната КТ са рутинен подход в предоперативната оценка на КРК(171). Мултицентрично проучване, сравняващо точността на КТ-колонографията с колоноскопията установява, че КТ-колонографията има точност от 49% за лезии с минимален размер от 6мм и 55% за лезии с минимален размер от 10мм. За лезии с тези размери колоноскопията е имала съответно 99% и 100% точност. КТ-колонографията е пропускала 2 от 8 карцинома. Направено е заключение, че КТ-колонографията не е готова за

въвеждане в клиничната практика. Проучването е мултицентрично с 615 пациента от 9 различни клинични центрове(78). Други автори също препоръчват интраоперативна колоноскопия, ако е необходимо(69). Според Wang и сътр. тази методика не трябва да се прилага рутинно и може да се приложи рано (в рамките на 6 месеца) след операцията(333).

В едно проучване се установява, че пациентите, чиито метакронен тумор е бил във II стадий са подложени на колоноскопии една, три и пет години след първата операция, а пациентите с по-напреднал стадий на метакронния КРК не са били подложени на такова проследяване. Повечето метакронни лезии са открити 3-5 години след първата операция(351). Затова е препоръчана колоноскопия на всеки 6 месеца за период 24-48 месеца след операцията за КРК с цел ранно откриване на метакронен рак(258; 351). В мета анализа на He, включващ респектирания брой от 2025 случая на множествени първични КРК, 55,2% от синхронните КРК са били диагностицирани на предоперативна ФКС, 37,5% - на интраоперативната експлорация и 15,7% - на хистологичния препарат от операцията. 94,8% от метакронните КРК са диагностицирани на предоперативна колоноскопия. Това потвърждава тезата, че диагнозата множествени първични КРК зависи в най-голяма степен от предоперативната колоноскопия и интраоперативната експлорация(143). Cai докладва, че при 71,4% от синхронните тумори диагнозата е поставена на предоперативната колоноскопия. Всички метакронни КРК са установени на следоперативни колоноскопии при проследяването. Тези резултати са показателни за значимостта на колоноскопията при диагнозата и проследяването на случаите с множествени първични КРК с оглед намаляване на пропуските на синхронни тумори и ранното откриване на метакронни КРК(62). В проучването на Lam и сътр.

тотална колоноскопия предоперативно е постигната при 84%, а при 11% не е извършена долна ендоскопия поради спешен порядък на оперативната намеса. При 19% от пациентите с тотална колоноскопия е пропусната синхронната лезия, като обяснението за това е, че синхронната лезия е била малка или близо до основната(другата) лезия. Симптоми на обструкция са наблюдавани при 10% (197).

Няколко проучвания са изследвали точността на колоноскопията и иригографията при диагнозата на множествени първични тумори. В проучването на Takeuchi и сътр. точността на предоперативната колоноскопия за диагнозата на синхронните лезии е била 55,6%, на иригографията с двоен контраст – 66,7%, а на комбинацията от двете изследвания – 77,8%. Основната причина за пропускането на диагнозата на синхронните лезии е била дистално разположената първична лезия, която възпрепятства достъпа до проксимално разположената лезия(309), която причина се докладва и от други автори(333). Затова не може да се задоволим с диагнозата на един колоректален карцином и трябва внимателно да се изследва цялото дебело черво пред- и постоперативно(333). В проучвания, сравняващи предоперативната иригография с предоперативната колоноскопия при пациенти с първичен колоректален карцином се установява, че предоперативната иригография е незадоволителен метод за установяване на синхронни тумори(121; 69; 113). Предоперативната колоноскопия показва по- високо ниво на успех, но все пак се пропускат почти 30% от случаите със синхронни тумори(69). Според Fang и сътр. точността на предоперативната колоноскопия в диагностицирането на синхронните лезии е била 76,9%, което е по- висок показател отколкото при иригографията и интраоперативната експлорация(115). В 157 случая на множествен КРК, докладвани от Heald и Bussey две трети от случаите на множествени колоректални тумори са пропуснати на иригографиите, а само при една трета от

пациентите тези първични лезии за били палпируеми интраоперативно(145). Препоръчана е следната програма за поведение при случаи с КРК: 1) Предоперативно целият колон трябва да се смята за обект на злокачествен процес(237). Целият колоректум трябва да се изследва за наличие на синхронна първична лезия(96; 343; 152; 59). 2) При пациенти с КРК без данни за далечни метастази не трябва да се пропуска внимателна хирургична експлорация(220; 96; 317). За неправилно се смята извършване на операция на която и да е част от колона, без да се експлорира останалата част(146; 145). Резецираният дебелочревен сегмент трябва да се отвори от хирурга или патоанатома, за да се провери за други злокачествени лезии преди края на операцията. При откриване на множествени лезии операцията трябва да се индивидуализира според локализацията на туморите, разпространението им и състоянието на пациента(220; 317). 3) При проследяването трябва да се има предвид риска от метакронен КРК, който може да се развие след повече от 15 години от операцията за първия(152; 206). Както е спонето по-горе освен интраоперативната палпация на целия колон, важно е да се проверяват внимателно патоанатомичните препарати преди края на операцията, за да се избегнат грешки в диагнозата на синхронни карциноми(333). Въпреки това дори в днешни дни грешките в диагнозата съществуват. Докладът на Chen и сътр. показва, че има 13 пациенти без диагностициране на синхронен карцином чрез интраоперативна палпация в 31 предоперативно недиагностицирани случая(69). Тези резултати показват клопките, които съпътстват определянето на една лезия като рецидив или метастаза без патологоанатомично изследване(239; 206). Препоръчва се внимателно изследване на цялото дебело черво предоперативно освен за установяване на синхронен карцином, също и за установяване на синхронни полипоидни лезии(307). При наличието на синхронни колоректални полипи те трябва да се отстранят, за да се

намали риска за развитие на метакронен КРК(309). Ранното откриване и ендоскопско отстраняване на метакронни неоплазми са важни превантивни стратегии при пациенти, оперирани радикално за КРК. Проучване, включващо 1049 пациенти с КРК за 3-годишен период, подложени на радикална оперативна намеса е установило, че 43,3% са развили метакронни неоплазми, а 4,4% - аденом с високостепенна дисплазия или карцином(205). Wang докладва, че 55% от метакронните КРК са били диагностицирани до 3 години след диагнозата на първия КРК(333). Предложено е редовните колоскопии да се извършват през първите 5 години след операцията, след което на всеки три години(333). Според Agrez адекватното лечение на метакронните колоректални карциноми трябва да включва хирургична операция и след резекцията на първия карцином – доживотно, периодично, цялостно изследване на дебелото черво(21).

Brenner и сътр. установяват, че фактори, свързани с колоноскопията(частична колоноскопия, недобро почистване на червото, непълното премахване на всички полипи и липса на проследяваща колоноскопия в рамките на 5 години) са по-важни от характеристиките на дебелочревните полипи (≥ 1 см, вилозна компонента или високостепенна дисплазия, ≥ 3 полипа, ≥ 1 проксимален полип) за наслояване на риска за КРК след установяване на полипи при колоноскопия(52). При синхронните КРК предоперативната диагностика на туморите е от критично значение за добрата прогноза, поради което е необходимо внимателно колоноскопско изследване на цялото дебело черво(257; 311; 351). Според Хи и сътр. проследяването на пациенти със синхронни КРК е подобно на това за солитарен КРК(347).

При метакронните КРК времевият интервал между диагнозите варира от 8 месеца до 20 години(258) със среден период от 6-8

години(185; 145), но вариациите в средния времеви интервал зависят в голяма степен от периода на проследяване. Yoon докладва за среден времеви интервал между диагнозите от 36,8 месеца(351). Bouvier докладва за 42,7месеца(48). Sammader докладва за среден времеви интервал между диагнозите при метакронните тумори от 44,7 месеца(284). В друго голямо проучване средният времеви интервал между диагнозите на метакронните КРК е бил 5,2 години(143). Fante съобщава за 8,7 години среден времеви интервал между метакронните тумори(116). Welch докладва за 9 години среден времеви интервал при метакронните тумори(344). В проучването на Wang и сътр. появата на втория метакронен карцином е 55% за три години и 41% за осем години от резекцията на първия карцином(333). Най-дългият интервал е бил 20 години. Затова ранното проследяване(в рамките на три години) е било много важно(333). Времевият интервал за метакронните карциноми може да достигне 41години след първия карцином(333).

Трябва да се отбележи, че гастроинтестиналният тракт е често място на първични, но и на вторични лезии. Въпреки че тънкото черво е много по-често засегнато такива метастази се срещат и в колорекума. Различаването на двата вида лезии понякога е много трудно, особено когато вторичната лезия е достигнала повърхността на мукозата. Диагностиката се усложнява допълнително и от факта, че 26% от метастатичните лезии в мукозата наподобяват прекурсорен аденом. Особен диагностичен проблем са метастатичните лезии от аденокарцином на гастроинтестиналния тракт. 60% от тях показват мукозна колонизация, а 45% наподобяват прекурсорна лезия. Различаването на метастатичната лезия от първичен тумор в ГИТ е предизвикателство за патологоанатома(111). Riopel и сътр. описват осем случая на метастатичен колоректален аденокарцином в черния дроб с проминиране в жлъчни пътища, който наподобява

високостепенна билиарна дисплазия, като в два от тези случаи лезиите са интерпретирани като билиарна неоплазия(278). Silver и Epstein докладват 9 случая на метастатичен колоректален карцином в пикочен мехур, при които метастазите в мукозата на мехура наподобяват вилозни аденоми, асоциирани с интестинален тип карцином на пикочния мехур(296). В яйчниците метастатичният колоректален карцином може да наподобяват *in situ* компонента на първични яйчникови муцинозни кистични тумори(98; 111). Въпреки че в проучването на Ну и сътр. два тумора в един резециран сегмент са класифицирани като отделни синхронни тумори, възможността за мукозна метастаза от солитарен аденокарцином не може изцяло да се изключи. Като фактори изключващи тази възможност в проучването са критериите за отстояние поне от 5см между туморите и наличието на части от прекурсорна лезия в туморните маси. Въпреки това не може да се изключи напълно възможността за мукозна колонизация от метастатичен аденокарцином на ГИТ(111; 155).

По отношение на локализацията на множествените първични колоректални тумори в различните проучвания се установява следното: едно проучване докладва, че най-често срещаната локализация на солитарните тумори е била в сигмата и горния ректум(50,67%), следвани от ректум(36%)(50). Подобно е разпределението и на множествените КРК. При тях също сигмата и ректумът са били най-честите локализации – 61,6%(62). Ако колонът бъде разделен на проксимален(до лява флексура, без нея) и дистален(от лява флексура включително) се установяват следните зависимости: в проучването на Фу повечето множествени тумори са локализиращи в левия колон и ректума(126). В друго проучване не е установена доминираща локализация за множествените тумори(351). Въпреки че доминиращата локализация на множествените КРК е сигмата и ректумът, честотата на множествените първични тумори в

проксималния колон се увеличава(273; 351). В проучване върху 5006 пациента със спорадичен колоректален карцином, Gervaz и сътр. оценяват честотата на метакронния колоректален карцином и последващи екстраколични карциноми във връзка с локализацията(проксимално или дистално от лиеналната флексура) на първия колоректален карцином. Проверен е регистър от 500 000 случая. Установени са 1703 първи първични тумора(34%), локализирани проксимално от лиеналната флексура. Рискът от развитие на втори първичен колоректален рак е бил по-висок при пациенти, чиито първи тумор е бил локализиран в проксималния колон(3.4% срещу 1.8%). Тези резултати вероятно се дължат на повишаващата се честота и по-добрата прогноза на проксимално локализиран колоректален рак в различните популации(130). Wang докладва, че повечето множествени тумори са били локализирани в десния колон и ректума(333). Накрая ще бъде цитирано голямо проучване от Китай, включващо 2025 случая на множествени първични КРК. Според него локализацията на множествените КРК е следната – 30,9% в рекума, 19,9% в сигмата, 9% в низходящ колон, 5,2% в лява флексура, 9,1% в напречния колон, 6,1% в дясна флексура, 11,8% във възходящия колон и 8,1% в цекума(143).

По отношение на локализацията на синхронните КРК е докладвано, че синхронните карциноми възникват по-често в същия или съседен дебелочревен сегмент(202; 256). В проучването на Lam и сътр. 68% от синхронните лезии са в същия или съседен сегмент на дебелото черво. По локализация в колона най-много са туморите в сигмата(25%), последван от ректум(21%), докато при солитарните най-често засегнатият сегмент е ректум(33%), последван от сигма. Освен това синхронните карциноми са били с по-висок grading и по-напреднал стадий. При синхронните карциноми е установена по-честа дясна локализация(особено възходящ колон) в сравнение със

солитарните(44% срещу 34%) (197). Подобен резултат се установява и от друго проучване(186). Според друг доклад обаче една трета от синхронните карциноми са били локализиращи в различни дебелочревни сегменти, което налага необходимостта от извършване на тотална колоноскопия преди оперативната намеса. При 54,3% от пациентите двата синхронни тумора са локализиращи в левия колон и ректум, при 24,5% туморите са локализиращи в десния колон(до лява флексура), а при останалите 20,2% туморите са с лява и дясна локализация. При 0,9% локализацията на втория тумор не е уточнена(243). В японско проучване разпределението по локализация на синхронните карциноми е било 16% дясна локализация, 39% дясна и лява, 45% лява локализация. Средната възраст на пациентите е била по-голяма в групата с дясна локализация - 71,9 години спрямо 64,4 години за пациентите с лява локализация. По отношение на локализацията обаче при по-възрастните пациенти по-често срещана е дясната локализация на синхронните лезии, а лява локализация на двете синхронни лезии е характерна за по-младата възраст(128). Тези зависимости по отношение на възрастта са докладвани и за солитарните колоректални карциноми, където дясната локализация се свързва с по-напреднала възраст(230; 157). Лявата локализация на колоректалния карцином се свързва предимно с мъжкия пол, а дясната локализация е относително по-честа при жени (230; 157). В цитираното проучване е направено заключение, че пациенти от мъжки пол и в по-млада възраст са по-предразположени към развитие на синхронни тумори в левия колон, а пациенти от женски пол и в по-напреднала възраст са предразположени към синхронни лезии в десния колон(128). По-честата дясна локализация на синхронните КРК в сравнение със солитарните е установена още 1981г (344). По-честата асоциация на проксималната локализация и синхронни КРК в сравнение със солитарните КРК се докладва и от други проучвания(264; 243; 261).

Проучване от САЩ докладва, че синхронните карциноми са по-често срещани в напреднала възраст(средна 70г.), а локализацията им е предимно в десния колон. Най-честа е била локализацията в десния колон – 40%, ляв колон – 28% и двустранна локализация – 33%(155). В друго проучване от САЩ(Юта) отново синхронните КРК са били по-често локализиращи в проксималния колон в сравнение със солитарните КРК(51% спрямо 38%). Локализацията на синхронните тумори е била 36% в проксималния колон, 25% в дисталния, а 39% са били с двустранна локализация(284).

По отношение на локализацията на метакронните КРК е докладвано, че в 17% и двата тумора са в проксималния колон, в 27% и двата тумора са в дисталния колон и в 56% туморите са приксимално и дистално разположени(284). В друго проучване метакронните тумори са били близо два пъти по-често локализиращи в десния колон отколкото солитарните. Това може да се обясни с предоминирането на лява локализация на първите тумори, при които се извършва съответната резекция(48).

Установено е, че пациентите с множествени КРК са имали по-висока честота на аденоми в колоректума в сравнение със солитарните КРК (307; 255; 354; 38; 116). Появата на множествени КРК се свързва с наличието на аденоматозни полипи. Пациенти със съпътстващи аденоми и множество полипи трябва стриктно да се проследяват(334). От 334 злучая на множествени КРК от различни серии 48% са имали аденоми (146; 145; 110). В едно проучване при 43,7% са установени аденоми и полипи в колоректума(143). В проучването на Lee 53,8% от пациентите са имали аденоми в дебелото черво(206). Резултатите показват важността на тоталната колоноскопия при диагностицирането на синхронни колоректални тумори и дълготрайното колоноскопско проследяване за диагностициране на метакронни лезии(116).

Проучвания на болница St.Mark показват, че рискът от развитие на колоректален рак расте в зависимост от броя бенигни аденоматозни полипи или вилозни аденоми(242). Пациенти, които са оперирани за рак на дебелото черво са с повишен риск от развитие на втори последващ злокачествен тумор в останалата част от дебелото черво(58; 146). Времевият интервал между първия и втория карцином варира от 2 до 31 години в сериите на болница St.Mark, средно около 13,5 години. Кумулативният риск за развитие на втори карцином нараства с удължаването на периода на проследяване достигайки 5% след 25 години, но рискът варира в зависимост от това, дали е имало аденоматозни полипи или вилозни аденоми в патологичния препарат от операцията. Ако е имало такива лезии, рискът стръмно се покачва с времето, достигайки 10% на 25-тата година. При липса на такива полипи в патологичния препарат, рискът на 25-тата година е 4%. Това е доказателство за важната връзка между полипи и рак и че последователността полип-рак е вероятно процес, който се развива с течение на много години(242). Връзката между бенигни аденом и рака на дебелото черво е широко документирана и е изчислено, че аденоматозните полипи повишават риска от развитие на рак пет пъти. В доклада на Heald, в сериите на St.Mark при две трети от всички множествени карциноми са установени асоциирани бенигни лезии във времена, предшестващи употребата на колоноскопа(147). Heald докладва, че повече от половината пациенти са имали аденоми и около една десета са били с вилозни лезии. Тази честота е три пъти по-висока от установената при резекция за единични карциноми и десет пъти повече от тази за популацията като цяло. В приблизително една четвърт от случаите е установено, че малигният процес е възникнал от предшестващ бенигнен тумор. Сериите на клиника Мейо показват подобна тенденция, но по-нисък процент(40%) за бенигни лезии(21). Ако са открити аденоми в патологичния препарат заедно с

карцином, Bussey и сътр. установяват, че рискът за последващо развитие на рак се удвоява(58). Метахронните КРК са двойно повече при пациенти, при които в резецирания материал се откриват аденоми(145; 206). Тези доказателства свързват колоректалните множествени карциноми с доброкачествени тумори на дебелочревния епител и подкрепят тезата на Morson за последователността полип-рак(242; 147).

Честотата на съпътстващи аденоми е била значително по-висока и при пациентите със синхронни карциноми, отколкото тази при пациентите със солитарни лезии(128; 24; 155). Fukatsu изразява мнение, че при мъже с лява локализация на колоректален карцином трябва внимателно да се изследва левия колон за втори крцином, а при възрастни пациенти с карцином в десния колон трябва внимателно да се търси втори карцином с дясна локализация(128). Takeuchi и сътр. проучват случаите на синхронни КРК с цел оценка на предоперативната диагностика и асоциацията на тези тумори с колоректални полипи. Установена е по-висока честота на съпътстващи колоректални полипи при пациентите със синхронни КРК в сравнение с пациентите със солитарни КРК(55,6% спрямо 28,7%) (309). Fang също установява по-висока честота на съпътстващи колоректални аденоми при групата на синхронните КРК(59% спрямо 25%) (115). В друго проучване обаче 24,4% са били с аденоми в дебелото черво(62).

По отношение на хистологичния вариант на множествените КРК се установява, че аденокарциноми са били около 89% (50; 143).

Оперативното лечение на солитарния КРК няма да бъде резглеждано подробно, тъй като не е тема на проучването. Ще се споменат само някои съвременни особености, описани в консенсусната европейска конференция от 2014г (325). Според нея съществуват индикации, че не е необходима хирургична резекция при R0

полипектомия за pTis и pT1N0M0 G1 и G2 аденокарциноми без лимфоваскуларна инвазия и чисти граници(187). Използват се методи като ендоскопска мукозна резекция, ендоскопска субмукозна дисекция и дори ендоскопска мукозна аблация, които методи могат да са алтернатива на хирургична резекция за споменатите по-горе стадии на КРК(183). Не се препоръчва изследване на сентинелни лимфни възли поради ниската чувствителност на метода(70-76%) (328; 326; 325). Според български екип при T4 дебелочревни карциноми, локализирани в супраезоколичната част мултивисцералните резекции са единствените, даващи надежда за добра преживяемост(8). По отношение на ректалния рак все по-широко приложение намират сфинктеросъхраняващите операции(3). При оперативното лечение на ректалния рак от основно значение е локализацията на тумора и по-специално разстоянието между дисталната му част и ануса(325). При оценката на това разстояние се използва РТ, което е задължително при средно и дистално разположени тумори, но точността на този метод се ограничава от опита на хирурга(133). Според европейската консенсусна конференция от 2014г. ЯМР показва не само точното разстояние между дисталната част на тумора и ануса, но и точната дължина на тумора. Докладва се, че гъвкавата ендоскопия не е надежден метод за определяне на точната локализация на ректалния рак. По-точен метод се оказва ригидната ректоскопия(325). В стадий cT1N0M0 може да се извърши хирургична намеса в пълен обем с ТМЕ, локална ексцизия или трансанална ендоскопска резекция(103; 89; 139). Локалната ексцизия е свързана с по-малко аноректални и генитоуринарни смущения и по-добро качество на живот(103). При локалната ексцизия обаче изискването е туморът да не запушва лумена и да заема по-малко от половината лумен или да не е над 4см в диаметър(139). Хистологичният препарат обаче трябва внимателно да се изследва за инфилтрация на резекционните линии и фактори като

ниска диференцираност, инвазия в лимфни и кръвоносни съдове(268). Може да се извърши ендоскопска мукозна резекция, но няма достатъчно доказателства, за да се препоръча този метод като стандартен(183; 46). След трансанална ексцизия и патологоанатомично стадиране pT1Nx както и нисък grading и липса на лимфоваскуларна инвазия, локалната ексцизия може да остане единствен метод на лечение. При наличие на някои от изброените фактори, които са рискови за метастазиране трябва да се направи ТМЕ. Тази последователност от операции(ТМЕ след локална ексцизия) може да се направи за стадий pT1-2N0, въпреки че няколко проучвания докладват за разочароващи дългосрочни резултати(102; 302; 212; 213). За пациенти, подложени на традиционни хирургични методи като предна резекция или абдоминоперинеална резекция за ранен стадий на ректален карцином шансът за локален и далечен рецидив(метастази) е много малък и е достатъчно колоноскопско изследване на третата година от операцията, след това на всеки 5-6 години с оглед на остраняване на развили се полипи или наличие на метакхронен рак(169; 120; 124; 93; 275; 325). Изборът между абдоминоперинеална екстирпация и сфинктерозапазваща операция остава индивидуален(9). След локална ексцизия е необходимо редовно колоноскопско проследяване, особено на цикатрикса(161). Препоръчва се след локална ексцизия да се прави дигитално изследване и сигмоидоскопия на всеки три месеца от операцията за първите две години, на всеки четири месеца за третата година, на всеки шест месеца за следващите две години и после ежегодно(325).

За оперативната намеса е важно предоперативното установяване на наличието или липсата на множествени тумори (309).

Интерес представлява оперативното лечение на синхронните КРК.

Настоящите консенсусни ръководства за лечение и проследяване на пациенти с КРК не разглеждат синхронните и метакронни КРК като категория, изискваща модификация в поведението при такива пациенти(57; 284). Американските и холандските ръководства не споменават синхронния колоректален карцином като категория, изискваща модифицирано лечение(245; 93; 276). Проучване на холандски екип е целяло да се установи дали при синхронните колоректални карциноми има нужда от модифициране на лечението. При 34,4% от пациентите със синхронни тумори двата тумора са били в различни сегменти на дебелото черво, което налага модифициране(разширяване) на оперативната намеса(243). Подобни резултати са установени и от други проучвания(113; 201). Обемът на операцията при синхронни карциноми зависи от индивидуалния подход. Една част от хирурзите предпочитат консервативен подход, при който всяка лезия се резецира радикално със запазване на нормално дебело черво, когато е възможно. Затова може да се комбинира дясна хемиколектомия с предна резекция при един пациент. Други предпочитат разширените резекции като субтотална или тотална колектомия при случай на синхронни карциноми. Много хирурзи не приемат този подход поради недопустимо високата дългосрочна заболяемост на илео-аналната анастомоза. Освен това операциите с илеална торбичка за намаляване на честотата на изхожданията са добре внедрени в практиката. Честите дефекации са твърде висока цена за избягване на стриктно проследяване. Кумулативният риск за развитие на метакронен карцином се покачва от 3.5% след резекция за един карцином до 8% след резекция на две първични лезии. Въпреки това времевият интервал за този процес е около 13 години и това е аргумент в полза на консервативна хирургична намеса, подкрепена с внимателно проследяване. Повишената заболяемост (и може би смъртност) на тоталната колектомия трябва да се прецени спрямо риска от развитие

на последващ карцином, който ще има голям шанс за радикално лечение при навременно откриване(147). Докладвано е, че периоперативната смъртност при пациентите със субтотална колектомия достига 10%(344). Въпреки това понякога може да е необходима тотална или субтотална колектомия(27). Хи и сътр. раглеждат 66 случая на синхронни колоректални карциноми за 19-годишен период. При 65 пациента синхронните тумори са били диагностицирани едновременно и са едновременно резецирани, а при един пациент вторият тумор е бил първоначално пропуснат. При 62 пациента е извършена радикална резекция. Разширени радикални резекции като субтотална и тотална колектомия се препоръчват за пациенти с наследствен неполипозен колоректален рак с цел избягване на риска от метакронен КРК(347). Предполага се, че колектомия с илео-ректостомия трябва да се извършва при пациенти с отдалечени един от друг синхронни карциноми, съчетани с множествена аденоматозна полипоза или фамилна анамнеза, ако общото им състояние позволява такава операция(333).

В проучването на Lam и сътр. симптоми на обструкция са наблюдавани при 10% от пациентите със синхронни КРК. При всички пациенти със синхронни карциноми операциите са направени едноетапно, като при 6% има едновременна дясна хемиколектомия и предна резекция(197). Като оперативни интервенции при синхронните тумори са приложени най-често сегментни резекции, както и сегментна резекция съчетана с ендоскопска мукозна резекция(89,5% от случаите) (351). Японско проучване докладва, че когато колоректалните тумори са локализиращи в един сегмент е правена съответната типична радикална резекция. Не е установен рецидив при синхронните КРК(255). В проучване на Wang при 52 от 70 пациента е постигната радикална резекция(334). Bekdash и сътр. са изследвали група от 1009 пациенти с КРК. Установени са 22 пациента с метакронни КРК и 39

със синхронни КРК. Радикални операции са извършени при 20 и 28 пациента съответно(38). Друго проучване докладва, че при 85,9% е постигната радикална резекция, а палиативна – в 10,1%. Процентът на радикални резекции при множествените КРК е бил висок и прогнозата е добра(143). В друго проучване само в един случай с множествени тумори не е постигната радикална резекция(333). В едно проучване е изразено мнение, че извършването на разширена дясна хемиколектомия с анастомоза между илеум и лиенална флексура за карцином с дясна локализация, както и извършването на лява хемиколектомия с транверзо-ректо анастомоза за карцином с лява локализация ще намали риска за развитие на метакронен колоректален карцином(128). Според клиничен анализ на 168 случая на множествени КРК адекватното третиране на аденомите може да намали честотата на поява на метакронни КРК и се препоръчва стандартно хирургично лечение за множествените КРК(62). Резултатите показват важноста на обстойното предоперативно изследване, внимателната интраоперативна експлорация и постоперативното проследяване. Рано поставената дигноза и радикалната резекция може да подобри преживяемостта при множествените КРК(333). Обемът на резекцията трябва да бъде индивидуализиран съобразно локализацията на лезиите, разстоянието между лезиите, авансиралостта на процеса, както и общото състояние на пациента(334; 347).

Лапароскопията в днешни дни е разпространена почти във всяка болница(1). Наред със своите предимства(4) и недостатъци(7) за пациента, лапароскопската хирургия създава технически и ергономични трудности за хирурзите(14). Освен приложението на лапароскопския подход в планов порядък, той е показал своята ефективност дори предимства в спешната хирургия(12). Натрупан е и немалък опит в роботната хирургия(265). През годините лапароскопската хирургия се доказва като приемлива алтернатива на

отворения метод в лечението на колоректален рак(2). По отношение на лапароскопския метод в колоректалната хирургия вече е натрупан голям опит и са направени сравнителни проучвания, които показват, че лапароскопската хирургия на колоректалния рак е сигурна и ефективна колкото отворения метод(189; 60; 194). В рандомизирани проучвания не е установена разлика в общата преживяемост и период, свободен от болест, при пациенти, подложени на лапароскопския и отворения метод (60; 194; 304; 134). Недостатъците на лапароскопия метод в хирургията на колоректалния карцином са дългата, продължителна крива на обучение, по-дългото оперативно време и по-високата цена(189; 277; 104). Локално авансирала болест се приема за относително противопоказание за лапароскопски метод(325). Inada и сътр. изследват 1341 пациента с КРК, подложени на лапароскопска резекция. Периодът на проучването е 2001-2013г. От тях при 11 пациента е направена едновременна лапароскопска резекция на два отделни сегмента поради синхронни КРК. Всички операции са приключили лапароскопски без периоперативна смъртност. Процедурата е свързана с технически трудности поради необходимост от мезентериална дисекция на две места, отстраняването на два препарата със злокачествени тумори и извършването на две анастомози. Въпреки това лапароскопската резекция на два отделни дебелочревни сегмента при случаи на синхронни първични КРК е приета за постижима и безопасна процедура(162). Руски екип също докладва, че миниинвазивните технологии са подходящи и ефективни в лечението на синхронни КРК(286).

По отношение на стадирането на туморите на пациентите с множествени КРК са докладвани следните резултати:

Установено е, че множествените тумори не метастазират в регионалните лимфни възли по-рано или по-често от солитарните

карциноми(35; 206). IV стадий е наблюдаван по-рядко при пациентите със синхронни или метакронни КРК, отколкото при пациенти със солитарни КРК. Тези демографски характеристики остават непроменени и при изключване на случаите с ФАП. Метакронните КРК по-рядко са били в напреднал стадий в сравнение със солитарните КРК(284; 196). Друго проучване също докладва, че при метакронните КРК вторите тумори са в по-ранен стадий – 31% са в I стадий, а 66,6% са във II стадий(258). В проучването на Yoon 57,1% от метакронните тумори са били във II стадий(351). Bouvier и сътр. също докладват, че метакронните са диагностицирани в по ранен стадий(23,5% спрямо 40,9% в първи стадий) (48). Тази зависимост се докладва и от други автори(221; 258; 69) и може да се обясни с колоноскопското проследяване след първия тумор. Едно проучване докладва, че в метакронната група вторият (хронологично) тумор е бил по-често в напреднал стадий(351). Няколко проучвания докладват, че синхронните злокачествени тумори са по-малко авансирани в сравнение със солитарните КРК (69; 333; 185; 121; 261). При пациенти с две лезии в стадий Duckes B или две лезии Duckes C не се получава очакваното сумиране на малигнените потенциали на двата тумора, а в случая рискът рака да убие пациента, остава същият като при един карцином(147). Според американски екип няма значителна разлика в показатели като пол, степен на диференциация и стадий между синхронната и солитарната група(155). Едно проучване докладва, че синхронните карциноми са били по-слабо диференцирани и в по-напреднал стадий. В него случаите в първи стадий са 4%, втори – 35%, трети – 37% и четвърти – 24% (197). Fang и сътр. проучват група от 39 пациенти с множествени синхронни КРК за 5-годишен период. Направено е сравнение с група от 528 пациента със солитарни КРК. Установено е, че синхронният тумор в по-напреднал стадий в един пациент е по-често с по-висок Dukes-стадий и метастази в лимфни

възли отколкото туморите в групата със солитарни КРК(115). Mulder и сътр. докладват, че при синхронните карциноми е имало повишен риск от далечни метастази. В това проучване значително по-голяма част от пациентите със синхронни карциноми са били с далечни метастази в сравнение с пациентите със солитарен карцином(243).

По отношение на преживяемостта са докладвани следните резултати:

За солитарния КРК 5-годишната преживяемост е оценена на 60% за Северна Европа, 62% за Западна Европа и 58% за Южна Европа(53). Подобрене в преживяемостта е постигнато по отношение на пациенти, диагностицирани с локална и регионална болест и почти никакъв прогрес при тези с метастатична при база на сравнение от 1980 година насам(53). С подобряването на преживяемостта се увеличава рискът от развитие на втори злокачествен тумор(325).

Докладвано е, че 5-годишната преживяемост при пациенти оперирани за множествени първични колоректални тумори не се различава от тази при пациенти със солитарни тумори(69; 333). Fante докладва, че пациентите със синхронни КРК са били с преживяемост сходна с тази при пациентите със солитарни КРК. По-лоша преживяемост е наблюдавана при пациентите с метакронни КРК, след диагнозата на метакронния карцином(116). В други проучвания преживяемостта при пациентите с множествени първични колоректални тумори е била малко по-лоша от тази при солитарните тумори, но без статистическа значимост(256; 185; 186). В мета анализа на He 5-годишната преживяемост при пациентите със синхронни КРК е била 44,6%, а при тези с метакронни КРК – 59,2%. Прогнозата при случаите на метакронни КРК е била по-добра в сравнение с тази при синхронните КРК(143). В проучването на Wang 5-годишната преживяемост е била 45,7%, а само за радикално оперираните тя е била 59,3% като също се

прави заключение, че прогнозата при множествените КРК е относително добра(334). Fu докладва за 61,76% 5-годишна преживяемост. Пациентите с метакронни тумори са били с по-добра прогноза от тези със синхронни. 5-годишната преживяемост при радикално оперираните в ранен стадий е била 100%, а при радикално оперираните с авансирал процес, подложени на постоперативна химиотерапия 5-годишната преживяемост е била 73,33%(126). Cai докладва за 69,8% 5-годишна преживяемост при множествените първични КРК(62). В друго проучване 5-годишната преживяемост в синхронната група достига 72,7%. В метакронната група 5-годишната преживяемост след първия диагностициран тумор е била 71,4%, а след втория тумор 38,9%(333). Не се установява значителна разлика между синхронните карциноми и първия карцином при пациентите с метакронни карциноми в 5-годишната или 10-годишната преживяемост(333). Kaibara и сътр. разглеждат 1005 случая на множествени колоректални карциноми (763 синхронни и 242 метакронни) и оценяват кумулативната 5-годишна преживяемост на радикално оперираните пациенти на 70,4% за синхронните карциноми и на 66,5% за метакронните, което е съпоставимо с резултатите за рака на дебелото черво като цяло(173).

В едно проучване се докладва за съществена разлика в 5-годишната преживяемост(38). Тя е била 75% за метакронната група и само 18% за синхронната група. В това проучване очевидно пациентите с метакронни тумори са били с много по-добра прогноза отколкото тези със синхронни лезии. Не са установени демографски или клинични характеристики, които да обяснят тези резултати(38). Raab докладва, че в сравнение със солитарните КРК случаите на синхронни КРК са имали по-лоша, а метакронните – по-добра 5-годишна преживяемост(58%, 43%, 86% съответно). Този резултат предполага,

че синхронните и метакронни КРК може да са биологично различни обекти(269).

Проучванията сравняващи преживяемостта конкретно между случаи на синхронни и солитарни КРК докладват, че прогнозата на синхронния карцином е по-добра, същата или по-лоша от тази при солитарния дебелочревен карцином (202; 252; 332; 256; 261; 69; 198; 347). Обикновено синхронният КРК не променя прогнозата, ако е разпознат и лекуван навреме, но ако се пропусне може да се прояви по-късно като напреднал метакронен рак. Затова появата на метакронен КРК се тълкува като сериозен проблем(65; 171).

Заключенията за прогнозата трябва внимателно да се тълкуват, тъй-като те зависят от много фактори като обем на извадката, времеви интервал на проследяване и др. В проучването на Lam и сътр. не са установени различия в преживяемостта, развитие на рецидив или развитие на метакронен колоректален карцином между групата на синхронните и групата на солитарните случаи. Установява се, че преживяемостта на пациентите със синхронен карцином зависи от патологоанатомичния стадий на основния (index cancer) тумор(197). 5-годишната преживяемост за солитарната и синхронната група са били 53% и 52% съответно. 5-годишната преживяемост за 3-ти стадий при синхронните карциноми е била 80%, а тази при солитарните в същия стадий – 46%(197). Mulder и сътр. обаче докладват, че 5-годишната и 10-годишната преживяемост при случаите на синхронни карциноми е била значително по-лоша от тази при солитарните(58% спрямо 64% и 54% спрямо 58% съответно). Тези разлики изчезват ако показателите се отнесат за съответната възраст, пол, наличие на далечни метастази и локализация на туморите. Фактори свързани с по-лоша преживяемост са наличие на далечни метастази, дясна локализация на туморите и по-голяма възраст при диагнозата. Полът не повлиява преживяемостта.

Както е споменато по-горе значително по-голяма част от пациентите със синхронни тумори са били с далечни метастази при диагнозата(243). В проучване за 18 годишен период върху 4878 пациента с колоректален рак са установени пациентите със синхронен колоректален рак. 5-годишната преживяемост е била 87% за стадий 0 или I, 69% за стадий II, 50% за стадий III и 14% за стадий IV. Тези резултати не се различават значително от преживяемостта при пациенти в същите стадии със солитарен тумор. За пациенти със синхронни колоректални карциноми преживяемостта, оценена за конкретния стадий е същата като при пациенти със солитарни колоректални карциноми, като се вземе синхронният карцином с най-висок стадий(261). Други ретроспективни проучвания също не установяват разлика в преживяемостта между пациенти със синхронни колоректални тумори и пациенти със солитарни такива(202; 69; 18). Някои проучвания докладват за значителни разлики в преживяемостта между случаите на синхронни и солитарни КРК. Проучване от САЩ е установило разлика в общата 5-годишна преживяемост, която достига 92% за синхронната група и 56% за солитарната група. За III и IV стадий не е установена значима разлика в преживяемостта(155). В проспективното проучване на Nosho и сътр., при сравняването на синхронната със солитарната група е установена по-лоша прогноза за пациентите със синхронни колоректални карциноми(252). Fang и сътр. също установяват, че 5-годишната преживяемост при синхронната група е била значително по-лоша отколкото при солитарните тумори. При сравнение на радикално оперираните пациенти със синхронни КРК със солитарната група не е установена съществена разлика в 5-годишната преживяемост. Ранната диагноза и радикалната оперативна намеса са ключовете към подобряване преживяемостта на пациентите със синхронни КРК(115).

Рано поставената диагноза и ефективното лечение спомага за удължаване на преживяемостта на пациентите с множествени първични тумори. Хирургичната интервенция в комбинация с адювантна химиотерапия може да подобри прогнозата и преживяемостта при пациенти с авансирани множествени КРК(126).

3. Колоректален рак и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори

Включването на първични злокачествени тумори с екстраколична локализация в проучванията за първични множествени колоректални карциноми логично довежда до промяна на честотата на случаите с първични множествени злокачествени тумори. Изчислената честота варира в различните проучвания, които имат и различни критерии за подбор на пациентите и различен период на проследяване. Някои проучвания докладват за честота сравнима с тази на случаите с първични множествени КРК. Според няколко доклада честотата на случаите с КРК, асоцииран с други първични тумори се движи между 2% и 5% от пациентите с КРК (258; 309; 322). В други проучвания за по-кратък период върху КРК, асоцииран с други първични тумори честотата на тези случаи варира от 3% до 8,7% (314; 228; 188). Едно проучване на Levi и сътр. представлява особен интерес поради установените резултати. Проучен е раков регистър от 9542 пациента с колоректален рак и е оценена възрастово специфичната честота на втори първичен злокачествен тумор с епителен произход. Периодът на проследяването е от 1974 до 2010г. При пациентите с предхождащ колоректален карцином честотата на всички последващи карциноми е била 800 на 100 000 за възрастова група от 30 до 60 години и се покачва двойно до 1685 за възрастовия диапазон от 70 до 79 години. В общата популация обаче честотата на хормонезависимите епителни тумори е била 29 на 100 000 за възрастова група от 30 до 39 години и се

покачва около 30 пъти до 883 на 100 000 за възрастовия диапазон от 70 до 79 години. Това се обяснява с генетична предиспозиция на популацията(209). Вае и сътр. установяват повишена честота на КРК няколко години след диагнозата на злокачествен тумор(33). Аутопсионни протоколи на 659 случая с множествени първични тумори(337; 259; 140) са показали, че дебелото черво е най-често засегнатия орган, особено при възрастни пациенти(140; 74; 272). Сред 102 аутопсии на пациенти с множествени първични тумори Parkash установява, че колонът е най-често засегнатият орган от множествени тумори(259). От 403 аутопсии на пациенти с множествени първични тумори 28% са били с тумори в колоректума като честотата варира от 15% до 35,6%(337; 140). Shah и сътр. проучват 5680 аутопсионни протокола с цел установяване на честотата на множествени първични тумори в различните органи и установяват, че дебелото черво е най-често засегнатият орган – 32% от всички случаи на множествени първични злокачествени тумори(292). Екипът на Lee прави анализ на 9329 случая на КРК в литературата с проследяване(299; 266; 96; 343; 122; 17) и установява, че 479 (5,1%) са с доказани други първични тумори извън колона с честота варираща от 3,8% до 7,8% (96). В тези серии екстраколичните първични злокачествени тумори са най-често в кожата, стомаха, гърдите, пикочен мехур и простата(299; 239; 96; 17) и може да възникнат 17 години преди или 20 години след диагнозата на колоректалния карцином(343; 206). В своето проучване Lee докладва, че 3,9% от всички КРК са установените случаи на множествени първични колоректални тумори, а 4,5% са множествените първични КРК, асоциирани с екстраколичен първичен злокачествен тумор(206). Кан и сътр. правят проучване върху 1031 пациенти с колоректален карцином и установяват 17 случая(1,65%), при които е доказан втори първичен злокачествен процес извън дебелото черво(175). В проучването на Cury установената честота на множествени първични

тумори асоциирани с КРК е била 3,4% (85). Проучване от Южна Корея докладва за 718 случая на колоректален карцином за 9-годишен период и установяват 33(4,6%) случая на КРК асоцииран с друг първичен тумор, от които 36,4% са синхронни и 63,6% метакронни(203). В друго проучване върху колоректалния карцином и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори е изследвана група от 1063 пациента с КРК за период от 10 години. Установената честота на случаите с множествена малигненост е 5,3% (207). Zhang и сътр. проучват множествените първични КРК и КРК, асоциирани с екстраколични първични злокачествени тумори в група от 1125 случая на КРК за 8-годишен период. Установената честота на случаите с множествени тумори е била 7,4%(83/1125) (354). Cai и сътр. установяват 168 случая(4,6%) на множествени КРК в група от 3663 случая на КРК за период от 18 години. При 8,3% са установени и екстраколични злокачествени първични тумори(62). В анализа на Arai и сътр. случаите на множествени първични тумори са били 8,6% при оперираните и 9,4% при аутопсионната серия(26). Сред 149 случая на КРК японски екип установява 8,7% честота на случаите на КРК с екстраколичен първичен тумор и 6,7% честота на случаите с множествени КРК(228). Toth докладва за честота от 11,2% на случаите с множествена първична малигненост сред група от 543 пациенти с КРК за период от 10 години(316). Според Yamamoto и сътр. 15-20% от пациентите с КРК в Япония са засегнати от други първични злокачествени тумори. Проучени са проспективно 1304 случая на оперирани за колоректален карцином за период от 10 години с цел да се открият случаите на множествени злокачествени тумори. Установената честота на тези случаи при мъжете с КРК е била 18,7%, а при жените – 14,7% (348). В проучването на Hildebrand 19% са имали множествени първични тумори(150).

В различните проучвания върху множествени КРК и асоциирани екстраколични първични тумори се анализира влиянието на ФАП и HNPCC върху резултатите. Някои проучвания изключват случаите на ФАП(255). От проучването на Yamamoto и сътр. са изключени случаите на ФАП, но са включени тези с HNPCC(348). Честотата на множествена първична злокачественост е честа при HNPCC (15; 340). Въпреки това честотата на HNPCC в западните страни е до 5%, а в Япония се докладва като 0,15 – 0,2% (106; 15; 177; 323). Изчисленият процент на случаите с HNPCC в проучването на Evans и сътр. е 0,2-2% (112), което кореспондира с изчисленията на други проучвания(262; 235; 75). Това е много ниска честота и доказателство, че случаите на това заболяване не биха повлияли резултатите от проучването(348).

Познаването на клиничните прояви на първичните злокачествени процеси е от особено значение при проследяването на онкоболните, тъй като както болните с колоректален карцином са с повишен риск от развитие на втори злокачествен процес, така и пациентите, диагностицирани със злокачествено заболяване са с повишен риск от развитие на колоректален първичен тумор(175). Schoenberg и сътр. установяват, че пациентите със злокачествено заболяване имат 1,29 пъти по-висок риск за развитие на втори злокачествен тумор в сравнение с хората, които не са били никога диагностицирани с такова заболяване(289). Пациенти с диагностициран първичен злокачествен тумор са със завишен постоянен риск от развитие на втори първичен злокачествен тумор със същата локализация(208). Логично при пациенти с колоректален карцином е повишена честотата на втори първичен колоректален тумор(211; 210; 209). В серия от 4884 пациенти с КРК Helad и Lockart – Mummerу установяват 3,5% риск за наличие на втори първичен карцином(146). Dasgupta и сътр. проучват група от 15 755 пациенти с КРК и откриват 1615 случая на множествени КРК и такива с екстраколични първични злокачествени тумори. Изчислен е

значително повишен риск за развитие на втори КРК или екстраколичен първичен тумор в сравнение с общата популация. Рискът за диагноза на множествени първични тумори е бил 33% по-висок при оперираните пациенти и 45% по-висок при проксимално локализиран КРК в сравнение с локализация в ректума(87). Според друго проучване пациенти с фамилна анамнеза за злокачествено заболяване и наличието на аденоми в дебелото черво са с повишен риск от развитие на множествени злокачествени тумори(354). Curtis и сътр. анализират базата данни SEER за периода 1973-2000г. За този период са регистрирани 260 000 случая на карцином на колона, ректума и ануса. Установява се, че общият риск за развитие на последващ първичен тумор е повишен при карцинома на колона и ануса, но не и при този на ректума. Случаите на рак на колона са 179 370. Установен е 7% риск за развитие на втори злокачествен тумор. Рискът обаче намалява до стойности сходни с тези за общата популация, ако се изключат случаите на последващи злокачествени тумори на колона, ректума и ануса. Рискът е бил 10% за първите 5 години от диагнозата. Изчислен е завишен риск за рак на езика, орофаринкса, стомаха, тънкото черво, колона, ректума, ануса, жлъчните пътища, маточното тяло, бъбрека и уретера. Установен е повишен риск от развитие на рак на маточното тяло при жени под 60 години диагностицирани с карцином на колона, както и реципрочно увеличен риск от развитие на рак на колона при жени под 60 години, диагностицирани с карцином на маточното тяло. Общият риск от последващ първичен злокачествен тумор след диагноза на ректален рак не е бил повишен. Повишен е бил рискът(8%) за злокачествен тумор на тънки черва, колон, анус, бял дроб, бъбрек и влагалище до една година след диагнозата на ректален рак. Повишеният риск за рак на маточното тяло и пикочния мехур при пациенти с ректален рак се отдава на тази част от групата, която е била подложена на лъчелечение за ректалния рак(83). Evans установява 20%

завишен общ риск от развитие на втори злокачествен тумор в групата на жените до 65г (112). Установен е повишен риск от развитие на рак на млечната жлеза и репродуктивната система при жени преживели колоректален карцином(154; 20; 206; 279). Според Кап и сътр. пациентите със стомашен карцином и карцином на гърдата са с повишен риск от последващо развитие на колоректален карцином, както и че при онкоболни с гастроинтестинални оплаквания и хематохеца трябва да се оцени възможността за развитие на колоректален злокачествен процес при тяхното проследяване(175). В друго проучване обаче, използващо базата данни SEER, са установени случаите на рак на млечната жлеза и последващ колоректален рак за 21-годишен период като е оценен рискът за развитие на КРК при пациенти с рак на млечната жлеза в сравнение с риска в общата популация. Докладва се, че жените с диагностициран рак на млечната жлеза са с 5% по-нисък риск от развитие на рак на колона и 13% по-нисък риск от развитие на ректален рак в сравнение с жените от общата популация(248). Rabbani и сътр. установяват повишена честота на ректален рак 10 и повече години след диагнозата на злокачествен бъбречен тумор(270). Други проучвания установяват също завишен риск от развитие на колоректален рак при пациенти с бъбречноклетъчен карцином спрямо общата популация(64; 301). Calderwood и сътр. проучват риска за развитие на КРК след урологично злокачествено заболяване, както и реципрочния риск. Изследван е период от 1972 до 2000г. Установен е повишен риск за развитие на КРК след злокачествен тумор на уретера и бъбречното легенче, като рискът е бил по-висок за пациенти, диагностицирани преди 60-годишна възраст. Имало е минимално повишен риск от развитие на КРК след карцином на пикочния мехур и бъбречния паренхим. Рискът за развитие на злокачествен тумор на отделителната система е бил повишен сред пациентите с КРК, като най-висок е бил

рискът за злокачествен тумор на уретера и бъбречното легенче при пациенти, диагностицирани с КРК преди 50-60 годишна възраст. Тези резултати показват възможен общ патогенетичен механизъм между тези злокачествени заболявания и може да имат отношение в ръководствата за скрининг(64). В проучвания от Европа и Северна Америка е установен значително понижен риск за стомашен карцином след диагноза на колоректален рак(151; 223; 312; 55; 112). Проучване от Англия установява повишена честота на втори колоректален карцином при мъжете до 60г. За групата над 60г четири локализации са били с по-ниска честота на злокачествен тумор от очакваното – стомах, колон, ректум и панкреас. При жените е установена повишена честота на втори колоректален карцином в групата до 65г. При тази група е повишен рискът за първичен тумор на тънките черва и е установена(както при мъжете) по-ниска честота от очакваната на карцином на стомаха, колона, ректума и панкреаса. При жените до 65г е установен значително повишен риск от злокачествени тумори на тяло и шийка на матката, яйчник, а при по-възрастните е завишен и риска от рак на яйчника. Установеният повишен риск от злокачествен тумор на тънките черва при жени над 65г и повишеният риск от КРК след диагнозата на злокачествен тънкочревен тумор може да се обясни с наличието на индивиди с HNPCC, при които е установен висок риск от развитие на такива тумори(339; 112). В анализа на Caini и сътр. върху документация на общо 350 000 пациенти с малигнен меланом на кожата се установява завишен риск от развитие на втори първични злокачествени тумори като колоректален рак, простатен карцином и рак на млечната жлеза, като при споменатите втори първични злокачествени тумори етиологията не е свързана с прекомерна експозиция на слънчева радиация както при меланома (327; 63).

В проучване анализиращо рискови фактори за множествени първични тумори се установява, че захарният диабет е независим

рисков фактор за развитие на втори първичен тумор, а затлъстяването е независим рисков фактор за развитие на синхронни карциноми(308). Захарният диабет е рисков фактор за няколко вида карцином, а връзката между него и колоректалния рак е добре проучена(200; 352). Около една трета от пациентите с рак на ендометриума се подлагат на лъчелечение, което увеличава риска от колоректален карцином и този риск остава 10 години след диагнозата, поради което се препоръчва по-дълъг период на проследяване(195). Друго проучване докладва, че само частично колоректалния карцином след карцином на ендометриума се дължи на лъчелечението, а в този процес основна роля играят генетични фактори и фактори на околната среда(54; 227).

По отношение на възрастовите особености в проучванията върху КРК, асоцииран с екстраколичен първичен злокачествен тумор се наблюдават следните резултати:

Докладвана е различна средна възраст на пациентите в различните проучвания. В проучването на Yamamoto и сътр. средната възраст при диагностицирането на колоректалния карцином е била значително по-висока за групата с множествени тумори отколкото в групата със солитарен КРК и при двата пола (65г спрямо 58,9г за мъжете и 63,2г спрямо 58,4г за жените) (348). Lee докладва за 65г. средна възраст на пациентите с множествени първични тумори(206). В друго проучване средната възраст е била 66 години(175). Steinhagen докладва за 66,7г средна възраст при диагностициране на колоректален рак, което се различава от средната възраст при синдрома на Линч – 45г.(300; 301). Едно проучване докладва за значителна разлика във възрастта между групите със солитарни и множествени тумори. Средната възраст при групата на множествените тумори е била 67,15г, а тази при групата със солитарните тумори е била 62,44г (203). В проучването на Вае и сътр. средната възраст е била 68 години(33). В

заклучение може да се отбележи, че развитието на множествени първични злокачествени тумори е по-характерно за напредналата възраст(222). Това заключение е направено и от други проучвания, където е установена по-голяма възраст в групата с множествени тумори(316; 308). Според Arai и сътр. няма възрастово зависими различия в честотата на множествените първични КРК при възрастните, докато честотата на екстраколичните първични злокачествени тумори се увеличава с възрастта(26).

По отношение на разпределението по пол в проучванията върху КРК, асоцииран с екстраколични първични злокачествени тумори се наблюдават следните резултати:

Синхронни първични тумори са наблюдавани по-често при мъже(308). В друго проучване е установено, че 54% са били мъже(206). Вае и сътр. проучват честотата на КРК след диагнозата на други първични тумори. Изследван е проспективен регистър за КРК след диагноза на простатен карцином, рак на млечната жлеза и белодробен рак. За 13-годишен период са установени 4 660 случая на КРК, от които 57,2% са мъже(33). Друго проучване докладва за значителна разлика в разпределението по пол - 72,7% от случаите на множествени тумори са били мъже, а 27,3% - жени. При солитарната група мъжете са 58,4%, а жените 41,6%. Тази разлика в разпределението по пол обаче не е статистически значима(203). Проучване върху множествени първични тумори сред онкохематологично болни докладва, че увеличеният риск за рак на колона при болестта на Ходжкин се свързва и с мъжкия пол(100). Zhang докладва, че не са установени съществени различия по отношение на пол и възраст при диагнозата(354), а други две проучвания докладват за по-висока честота на женския пол(316; 175).

По отношение на локализацията на екстраколичните първични злокачествени тумори в различните проучвания се наблюдава следното:

Според Lee екстраколичният първичен злокачествен тумор се среща най-често в кожата, стомаха, млечната жлеза, пикочния мехур и простатата(299; 239; 96; 17) и може да възникне 17 години преди или 20 години след диагнозата на КРК(343; 206). Levi и сътр. установяват 591 случая на втори карцином след колоректален рак. Най-честата локализация е била колоректумът – 42% , бял дроб – 13%, пикочен мехур -7%, кожен меланом – 7% и стомах – 5%. 177 са синхронни и 414 са метакронни(209). Друго проучване докладва, че най-често срещаната локализация на дебелочревния тумор е била сигмата. По отношение на екстраколичните локализации са установени 6 случая на стомашен карцином(35,2%) и 6 случая на карцином на гърдата(35,2%). Времевият интервал при метакронните лезии варира от 2 до 19 години(175). Проучване върху 262 600 случаи на колоректален карцином, оценяващо появата на последващи първични карциноми в 13 екстраколични локализации показва, че пациентите с колоректален карцином имат завишено стандартизирано ниво на честота на тънкочревни, стомашни(мъже), бъбречни и маточни злокачествени тумори, вариращо от 1,13 за стомашен рак при мъже до 3,45 за рак на тънките черва при жени. Повишени стандартизирани нива на честота за екстраколични локализации са наблюдавани в някои популационни субгрупи: панкреас и яйчници при лица под 50 годишна възраст и простата при чернокожи мъже(22). Стандартизираните нива на честота представляват отношението между наблюдаваната и очакваната честота на дадено заболяване. Според няколко проучвания стомашният карцином и карциномът на млечната жлеза превалират при пациенти с колоректален карцином, асоцииран с първичен злокачествен тумор с друга локализация(322; 288). Ретроспективен анализ върху 7605

пациенти с рак на гърдата разкрива, че колоректумът е място на първични метакронни лезии в 38 пациенти(15мъже и 23 жени). Честотата на метакронен колоректален рак е била два пъти над очакваната и е била най-високата от метакронните тумори последващи рак на гърдата. Този повишен риск(2.0) е приблизително същият като този, установен след първичен колоректален рак(1.7). Установява се, че метакронни дебелочревни лезии в напреднал стадий се наблюдават по-често след рак на гърдата отколкото след колоректален рак. Тъй като раът на гърдата е преобладаващият карцином при жени, се преоръчва третирането на такива пациенти да включва същата агресивна скрининг програма като при колоректален рак(19). Друг колектив е установил в проучване върху 3722 случая на колоректален карцином, че най-често асоциираният с колоректален карцином е карциномът на черния дроб(72). Според проучвания, предимно от югоизточна Азия се наблюдава честа асоциация на КРК със стомашен карцином. Според Yamamoto най-честата локализация на множествена първична малигненост при мъжете е стомахът(45%), следван от белия дроб, простатата, ларинкс, черен дроб, хранопровод и пикочен мехур. Най-честата локализация при жените е била матката, следвана от стомаха, млечната жлеза и черния дроб. Локализациите на втори първичен тумор, които са показали по-висока честота от очакваната са простата при мъже и матка(тяло и шийка) и устна кухина/фаринкс при жени(348). Друго проучване докладва също, че най-често срещаната екстраколична локализация на първичен тумор е бил стомахът(29%) (26). В анализа на Ouchi при 66,7% от случаите на КРК първичният екстраколичен тумор е бил стомашният карцином(255). В друго проучване най-често срещаният втори първичен тумор е бил стомашния карцином(36,4%), следван от рак на щитовидната жлеза, простата и хранопровода. По локализация на колоректалните тумори в групата на множествените тумори 48,5% са били в десния колон и

51,5% в левия, докато за солитарната група разпределението е 29,5% към 70,5% съответно. Това показва по-висока честота на колоректалните тумори с дясна локализация в групата на множествените тумори, което е статистически значимо(203). Тази зависимост е установена и от друг автор, в чието проучване 41% от първите тумори са били локализирани в десния колон, което е значително повече от установените локализации в солитарната група(354). В проучването на Lee честотата на стомашния карцином като първичен екстраколичен тумор след КРК достига 54,3% от всички случаи(207). Подобна тенденция е докладвана и от други проучвания (228; 204; 354). Трябва да се отбележи обаче, че повечето от тях са правени в Япония и Южна Корея, където честотата на стомашния рак е висока в общата популация. Най-често срещаният злокачествен тумор в Корея е стомашният карцином, а честотата на множествените първични тумори е висока при колоректалния и стомашния карцином(192; 191; 203). Shin Saito и сътр. правят проучване върху 466 пациенти с карцином на стомаха. Синхронен колоректален аденом и рак са установени в 182(39%) и 18(4%) респективно. Всички пациенти с карцином на стомаха и синхронен колоректален карцином са били на възраст над 50 години. Статистическите анализи не са установили значителни различия в други разгледани показатели на пациентите с и тези без колоректален карцином и е направен извод, че възможността за синхронни колоректални неоплазми при пациенти с карцином на стомаха не може да се пренебрегне в клиничната практика. Въпреки това скринингът на дебелото черво може да не е необходим при пациенти със стомашен карцином на възраст под 50 години(280). Ueno и сътр. изследват множествените първични тумори с различна локализация за период от 9 години с акцент върху колоректалния карцином, като за него е направено проследяване и в друга база данни за период от 45 години. От регистрираните 24 498 онкоболни

1281(5,2%) са били с множествени първични тумори. Установено е, че стомашният и КРК често се развиват като втори последващ тумор, независимо от локализацията на първия(322). В друго проучване честотата на случаите с КРК и стомашен карцином сред 1277 пациенти с КРК е била 5,1% (315). Cho и сътр. проучват 2593 случая на стомашен карцином с гастректомия. При 152 пациента(5,9%) е установен втори първичен тумор. Най-честият втори първичен тумор е колоректалният карцином(25%) (73). В проучване на Takeuchi и сътр. са изследвани пациенти със стомашен карцином с придружаващи заболявания като затлъстяване(BMI>25 за Япония) и захарен диабет(2тип), които са развили и втори първичен тумор с друга локализация за периода 2002-2010г. Изследвани са 435 пациенти, подложени на хирургично лечение за стомашен карцином. Установени са 109 случая(25,1%) с втори първичен тумор, от които 22.8% са с колоректален карцином(308). Няколко други проучвания са установили също водеща позиция на колоректалния карцином при случаите на втори първичен тумор асоцииран със стомашен карцином(158; 225; 353; 182). Изразено е мнение, че когато има пациент със стомашен карцином трябва да се внимава и за синхронен или метакхронен колоректален карцином, поради високата му честота при тези пациенти. Ikeda и сътр. докладват, че колоректалният карцином се среща най-често след операция за стомашен карцином(159). Според проучването честотата на колоректалния карцином сред пациентите със стомашен карцином е 6,7% и се препоръчва извършване на колоноскопия при тези пациенти(159). Според друго проучване при пациенти със стомашен карцином има по-висока честота на колоректални аденоми(305). Високата честота на стомашен карцином при пациенти с КРК в проучвания от Япония е отражение на високата му честота в популацията като цяло в тази държава(348). Според Lee и сътр. най-честата екстраколична

локализация е била пикочен мехур и простата, а най-честата локализация на колоректалните тумори е била сигмата и напречния колон. В 5 от 12 случая на множествени тумори в колона туморите са локализиращи в един сегмент(206). Luciani докладва, че най-често срещаните комбинации на тумори в един пациент са били простата-бял дроб и простата-колоректален карцином(222). Друго проучване докладва, че от туморите с екстраколична локализация с най-висока честота са били ракът на гърдата, простатата, ендометриума и стомаха. Тези резултати показват възможност за еднакви етиологични фактори при КРК и хормонозависими тумори(рак на млечна жлеза, простата) и стомашен карцином(129). Проучвания върху пациенти с втори първичен тумор след карцином на ендометриума са установили завишена честота на първични злокачествени тумори на колоректума, пикочния мехур, белия дроб и млечната жлеза при тези пациенти(54; 148; 195; 82). В проучване върху пациенти с бъбречноклетъчен карцином най-често срещаните други първични злокачествени тумори са били рак на млечна жлеза, простата, колоректум и Неходжкинов лимфом. При пациенти с бъбречноклетъчен карцином рядко се среща колоректален карцином било то като предшестваш, синхронен(в рамките на 3 месеца от операцията за бъбречния тумор) или последващ първичен тумор. В цитираното проучване дебелочревният карцином е на трето място по честота от първичните тумори асоциирани с бъбречноклетъчен карцином. Изследвани са 551 случая на бъбречноклетъчен карцином за 8-годишен период, от които 27 пациенти са с първичен злокачествен тумор на млечната жлеза, 25 с рак на простатата, а 22 с колоректален карцином сред общо 18 установени локализации на първични злокачествени тумори извън бъбреците(270). Асоциацията на злокачествените бъбречни тумори с ректален рак е установена и от други автори(176). Steinhagen и сътр. проучват случаите на колоректален карцином съчетан с

бъбречноклетъчен карцином и възможността за развитие на трети злокачествен тумор при тези пациенти. Установени са 26 642 случая с колоректален карцином за периода от 1969г до 2009г. От тях 179 пациенти са диагностицирани с колоректален и бъбречноклетъчен карцином, което отговаря на честота от 0.73% в популацията с колоректален карцином. Интересното обаче в това проучване е, че 42% от случаите на съчетание на колоректален и бъбречноклетъчен карцином са развили и трети злокачествен тумор, което предполага по-внимателно изследване и проследяване на тази група пациенти(301). Това заключение е направено и в други проучвания (271; 22; 37; 25). Установената в цитираното проучване ниска честота на съчетание на колоректален и бъбречноклетъчен карцином се докладва и от други автори – 0,046%-0,33% (266 ; 299). Изследвайки SEER – база данни се установява стандартизирано ниво на честота на тези случаи от 1.08 до 1.68 (22). Освен това най-често срещаният трети злокачествен тумор в проучването на Steinhagen и сътр. е ракът на гърдата при жени и ракът на простатата при мъже, а не ендометриален рак, тумори на тънко черво, уринарен тракт или стомах както е при синдрома на Линч. Честотите на рака на млечната жлез и простата(21% и 15,5%) в това проучване са по-високи от тези в общата популация(301).

Weber и сътр. изследват 1134 пациента с простатен карцином и установяват, че при пациентите подложени на лъчелечение не се увеличава честотата на последващо развитие на колоректален карцином, а при случаите с колоректален карцином той не е лъчево индуциран(341). Според друго проучване също не е установена ясна връзка между която и да е модалност на лечението на простатен карцином и последващ риск от развитие на КРК(33). Sharp и сътр. проучват честотата на КРК при пациенти с рак на простатата, подложени на колоноскопия преди брахитерапията за 9-годишен период. От 451 пациента с рак на простатата 268 са подложени на

скринингова колоноскопия в рамките на 36-те месеца преди брахитерапията, а 183 не са подложени на този скрининг. При 3,2% от подложените на скрининг е установен асимптомен ректален рак. След брахитерапията при 1,6% от неподложените на скрининг пациенти е установен ректален рак в сравнение с 0% при подложените на скрининг(293). Проучване изследващо множествени първични тумори асоциирани с хепатоцелуларен карцином, установява, че най-често срещаният екстрахепатален първичен злокачествен тумор е колоректалният карцином(119). Този резултат кореспондира с цитирано по-горе проучване(72), което докладва за повишена честота на чернодробен рак сред пациенти с КРК. Проучване върху пациенти с белодробен рак и други първични тумори установява, че най-често срещаните екстрапулмонални първични злокачествени тумори са били злокачествени заболявания на горните дихателни пътища, колоректума и маточната шийка(218). Докладвано е, че карциномът на маточната шийка е най-честият карцином асоцииран с последващо развитие на колоректален карцином(70). Въпреки това повишаването като цяло на честотата на карцинома на млечната жлеза в развитите страни променя това съотношение и според Кап той става най-честият карцином, съпътстващ колоректалния(175). Evans докладва, че честотата на колоректален карцином като втори първичен тумор е значително повишена при пациенти с диагностициран злокачествен тумор на тънкото черво в групите на мъжете и жените, а при жените това повишаване на честотата се наблюдава и след карцином на тялото и шийката на матката и рак на яйчника(112). Повишена честота на рака на маточното тяло и яйчника има и при индивиди с HNPCC (339). Ракът на колона в цитираното проучване е бил със значително повишена честота при мъже и жени, при които диагностицирания първи тумор е в по-младата възрастова група и със значително понижена честота при по-възрастните. Ректалният рак е бил с

повишена честота само в групата на мъжете до 60г(112). В проучване от Швеция сред 5353 пациенти с болестта на Ходжкин е имало 1,6 пъти повишено ниво на злокачествени тумори на стомах, дебело черво, бял дроб, кожа(меланом и сквамозноклетъчен карцином), нервна система, меки тъкани и лимфоидна левкемия(100).

Докладва се, че най-често срещаният първичен тумор сред пациентите с три и повече тумори е бил КРК. Най-честите комбинации са били КРК - немеланомен кожен рак, колоректум-бъбрек и немеланомен кожен рак – бъбречен първичен злокачествен тумор(282).

По отношение на времевия интервал между диагнозите на множествените тумори в проучванията върху КРК, асоцииран с екстраколични първични тумори се наблюдават следните данни. Едно проучване докладва, че времевият интервал между диагнозите на множествените тумори варира от 1,1 до 10,8 години(207). Според друго проучване сред метакронните тумори средният времеви интервал между диагнозата им е бил 38,3 месеца, 25 месеца за дебелочревните тумори и 40 месеца за екстраколичните(206). Kim докладва за времеви интервал при метакронните тумори от 4,16 години(184). В друго проучване този интервал е бил 4,3 години(203). В анализа на Yoon и Kim интервалът е 5,7 години(350). Cheng докладва, че около 40% от пациентите с метакронни първични тумори са приемали противотуморна медикаментозна терапия или са провели лъчелечение за първия тумор, но са развили втори тумор в рамките на 3 до 8 години от лечението за първия(71). Според Ueno повечето втори първични тумори са се развили до 3 години от диагнозата на първия(322). Подобно заключение е направено и от друго проучване, според което значително по-голяма част от диагнозите на КРК са поставени две до четири години след диагнозата на първия злокачествен тумор(33).

Подобно на проучванията върху множествени КРК и в проучванията за КРК, асоциирани с екстраколичен първичен злокачествен тумор се набляга на важността на пред- и интраоперативното изследване в диагностиката на множествените тумори(316; 315; 160; 206). Препоръчва се предоперативно да се изследва внимателно цялото дебело черво за втори първичен тумор като трябва да се мисли и за екстраколичен първичен злокачествен тумор(204). Въпреки че значително по-голяма част от диагнозите на КРК са поставени две до четири години след диагнозата на първия злокачествен тумор(33), следоперативното проследяване трябва да е доживотно(228; 113). Tomoda и сътр. препоръчват внимателно пред-, интра- и постоперативно изследване на пациенти със стомашен рак и пациенти с КРК, за да не се пропусне случай на комбинация на двата карцинома(315). Поради високата честота на стомашен карцином, асоцииран с колоректален, Lee и сътр. препоръчват да се обмисли извършване на горна ендоскопия преди операция за колоректален карцином(207). Uneo и сътр. също препоръчват горна ендоскопия преди операция при всички случаи на колоректален карцином(322). Препоръчва се и извършването на горна ендоскопия на всеки две години за 5-годишен период след операция за колоректален карцином. Според Lee също високата честота на съчетание на КРК със стомашен карцином прави необходимо включването на гастроскопия в процеса на проследяване на пациенти с КРК. Метахронните първични тумори обаче може да се развият и повече от 10 години след диагнозата на първия тумор и поради това е необходим период на проследяване подълъг от 5 години(207). Rozen и сътр. препоръчват скрининг за колоректален карцином при жени, преживели злокачествени заболявания на млечната жлеза, матката или яйчниците(279). Колоноскопията трябва да се има предвид при онкоболните, още повече поради факта, че 29,4% от диагностицираните колоректални

карциноми са в първи стадий на болестта(175). Колоноскопското проследяване на пациенти оперирани за стомашен карцином има и друг аспект. Честата комбинация на стомашен и КРК дава основание на Takeuchi да провежда колоноскопии на всеки две години при пациенти със стомашен карцином, защото отстраняването на аденоми от колоректума може да предотврати колоректална хирургична намеса за напреднал карцином, която би била свързана с техническа трудност, породена от адхезиите от предходната лапаротомия за стомашен карцином(308). Поради установена повишена честота на стомашен рак и рак на щитовидната жлеза при пациенти с КРК се препоръчва при проследяването им да се включва освен гастроскопия и ехография на щитовидна жлеза(203). Проучване е установило повишена честота на асимптомен КРК, което се дължи на скринингови методи или инцидентно диагностициране(33). Kim и сътр. установяват обаче, че случаите, при които вторият карцином е диагностициран вследствие на клинични симптоми са повече от тези, при които вторият карцином е диагностициран при изследвания в хода на проследяването(184). Sharp препоръчва скринингова колоноскопия при пациенти с рак на простатата преди брахитерапията с цел установяване на асимптомен ректален рак, което би намалило усложненията от лъчетерапията(293).

Системното проследяване за втори първичен злокачествен тумор е от изключително значение при пациенти със злокачествено заболяване. Пациенти с хематохеза или други гастроинтестинални симптоми трябва внимателно да се оценят(175). Диагностицирането на един първичен злокачествен тумор трябва да алармира лекуващите лекари да изключат или установят друг първичен злокачествен процес. Необходима е клинична бдителност, за да се намалят пропуските при наличието на синхронни първични злокачествени тумори в един пациент. Навременното диагностициране на такива заболявания ще

помогне на лекаря за подбиране на правилния подход на лечение в конкретния случай и ще подобри прогнозата при такива пациенти(355).

Високата честота на множествените първични колоректални тумори е важна за клиничната практика, защото нерядко лошите резултати след колоректална хирургична намеса може да се дължат на пропуснатата или неподозирана синхронна или метахронна първична лезия(237; 206). В проучване върху КРК, асоциирани с екстраколичен злокачествен първичен тумор радикална резекция е направена в 77% от случаите на КРК с екстраколичен тумор и в 88% от случаите с множествени КРК(228). Възможността за множествена първична малигненост трябва винаги да се има предвид при лечението и проследяването на онкоболни. Поради реалистичния потенциал за дългосрочна преживяемост се препоръчва агресивно лечение на тези пациенти(282).

По отношение на стадия на туморите в проучванията върху КРК и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори се наблюдават следните данни:

Steinhagen и сътр. проучват случаите на колоректален карцином съчетан с бъбречноклетъчен карцином и възможността за развитие на трети злокачествен тумор при тези пациенти. Въпреки ниската честота на тези случаи, 70% от колоректалните тумори са били в ранен стадий(0/I/II), а 95% са били с високо или умеренодиференциран карцином(301). Друг колектив докладва, че карциноми в ранен стадий са били по-чести в синхронната група, отколкото в метахронната(207). В друго проучване по отношение на стадирането не са открити съществени различия между солитарни и множествени тумори (203).

Прогнозата за множествените първични тумори се докладва като същата или малко по-лоша от тази за солитарните КРК(317; 145; 152; 131) и множествените първични тумори не метастазират по-рано или

по-често в регионалните лимфни възли отколкото солитарните карциноми(35). Докладвана е 46,3% 5-годишна преживяемост за синхронните КРК и 77,36% за метакхронните КРК(35). Преживяемостта при метакхронните КРК е била по-добра от тази при оперираните за рецидив. Ако вторият първичен тумор се диагностицира по-рано при проследяването поне 70-90% от тези пациенти могат да бъдат излекувани(299; 146; 266; 145; 206). В проучване от Южна Корея 5-годишната преживяемост при групата със солитарен КРК е била 70,1%, а тази при групата с множествени тумори – 63,8%. 5-годишната преживяемост при пациенти с КРК и стомашен карцином е била 70,5%, а тази при пациенти с КРК и друг първичен тумор е била 56,6% (207). В друго проучване не е установена разлика в преживяемостта между случаите на солитарни и множествени тумори. При пациентите в това проучване броят на установените първични тумори и интервалът между диагнозите им не са били прогностични фактори(129). Zhang и сътр. докладват, че локалните рецидиви и далечните метастази са били по-чести в групата на множествените тумори, но не е установена съществена разлика в преживяемостта(354). Hildebrand и сътр. проучват влиянието на втори първичен тумор върху прогнозата при пациенти с КРК. За 13-годишен период са установени 1500 случая на КРК, подложени на оперативна намеса. Не са установени съществени различия в преживяемостта между пациентите с множествени тумори и тези със солитарен КРК. Направен е извод, че наличието на множествени първични тумори не е самостоятелен прогностичен фактор за преживяемостта при пациенти с КРК(150). Други проучвания докладват за по-добра преживяемост при случаите с множествени първични тумори. 5-годишната преживяемост при случаите с колоректален рак, рак на пикочния мехур, рак на простата, рак на маточното тяло, стомашен карцином е била по-добра отколкото за съответните случаи на солитарен карцином(44). Nishimura и сътр.

докладват, че прогнозата при пациентите със стомашен карцином и КРК или урологично злокачествено заболяване е била по добра отколкото при пациентите с други съпътстващи първични тумори(251).

Множествените първични тумори не са свързани с по-лоша прогноза и при пациенти с такива заболявания трябва да се цели радикална оперативна намеса и подходящо проследяване(150).

II

Цел и задачи

Целта на проучването е да се установи има ли необходимост от модификация в лечението и проследяването на пациентите с множествени първични злокачествени колоректални тумори и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори като се провери опита в диагностиката и оперативното лечение на тези случаи, сравнявайки ги с група със солитарни колоректални първични злокачествени тумори както и помежду им(синхронни/метахронни случаи).

Задачи:

1. Да се установят случаите на множествени първични злокачествени колоректални тумори и случаите на колоректален рак, асоцииран с екстраколични първични злокачествени тумори сред случаите със солитарен колоректален рак.
2. Да се направи сравнителен анализ по демографски характеристики на сравняваните групи пациенти
3. Да се установят евентуални пропуски в диагностицирането на такива случаи и причините за тези пропуски
4. Да се установят евентуални рискови фактори за множествена първична малигненост
5. Да се направи сравнителен анализ на клиникопатаологичните характеристики на установените първични злокачествени заболявания в сравняваните групи

6. Да се установят хирургичните методи на лечение в сравняваните групи и да се направи сравнителен анализ между тях
7. Да се установи средната преживяемост на пациентите в изследваните групи и да се направи сравнителен анализ на преживяемостта по групи.

III

Материали и методи

В проучването е използван документалният метод. Проверен е целият архив от истории на заболявания на клиниката по хирургия към „МБАЛ“ Александровска“ за 5,5 годишен период от началото на 2008г. до месец юни 2013г включително. Изследването върви ретроспективно от месец юни 2013г. до началото на 2008г. За този период са установени 451 пациенти с инвазивен колоректален рак. От тях за 62 болни са установени документални данни за наличие на втори първичен злокачествен процес. Тази група от пациенти е сравнена с останалите 389 случая на солитарен КРК. Проверени са всички случаи на злокачествени заболявания. Търсени са случаи на първични злокачествени заболявания. При откриването им е търсена информация за наличие на друг първичен злокачествен процес в отделните случаи и документация, потвърждаваща наличието на второ първично злокачествено заболяване. Документацията, потвърждаваща наличието на втори първичен злокачествен процес трябва да съдържа най-малко хистологична диагноза и номер на хистологичното изследване. Отделени са случаите на първичен колоректален рак. Целенасочено са търсени случаи, при които има поне две първични злокачествени заболявания, едното от които задължително е локализирано в дебелото черво. Датата на диагноза на хронологично първия първичен злокачествен тумор може да е извън(преди) посочения по-горе период на проучване в архива, подобно на други проучвания на тази тематика(175; 206). Следователно за посочения период са отделени всички случаи на първичен колоректален рак, при които има

документални данни за наличие на втори първичен злокачествен процес. Всички случаи на първичен злокачествен тумор в дебелото черво за този период, за които не са установени документални данни за наличие на втори първичен злокачествен процес са отделени в група за сравнение с групата със случаи на множествени първични тумори по няколко категории. Случаите на първичен колоректален карцином, при които има данни за втори първичен злокачествен процес, но няма документ с хистологично изследване, което да потвърди втория първичен тумор, са отчетени като солитарни колоректални злокачествени тумори в групата за сравнение. Случаите на фамилна аденоматозна полипоза и улцерозен колит са изключени от проучването. Случаите на *in situ* карцином са изключени от проучването. Определянето на множествените първични злокачествени тумори като такива е направено според критериите на Warren и Gates: 1) Всеки от туморите представлява категорична картина на малигненост; 2) Всеки трябва да е обособен(отделен); 3) Възможността единият да е метастаза на другия трябва да се изключи(152; 338). При определянето на колоректалните злокачествени тумори като множествени микроскопски преход между нормална мукоза и тумор се смята за критерий за определяне на нов първичен тумор(220; 342; 122). Групата на множествените тумори е разделена на случаи със синхронни тумори(времеви интервал между диагнозите в рамките на шест месеца) и случаи с метахронни тумори(времеви интервал между диагнозите над шест месеца). Категориите по които са оценени случаите на множествени първични злокачествени тумори са пол, възраст, параклинични показатели - хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, СУЕ, фибриноген, туморни маркери(СЕА, СА 19-9), протромбиново време, INR, кръвна захар, общ белтък и албумин, наличие на захарен диабет(инсулинозависим и инсулинонезависим), наличие на холецистектомия в миналото,

наличие на апендектомия в миналото, хистологичен тип на туморите, степен на диференциация, локализация на туморите, образни данни за далечни метастази, стадиране по TNM, стадий на злокачественото заболяване, фамилна анамнеза за злокачествено заболяване, наличие и брой на аденоми в колоректума, времеви интервал между диагнозите на туморите, радикална или палиативна оперативна намеса за туморите, планова или спешна оперативна намеса за туморите, вид на извършените операции, начин на диагностициране на туморите, следоперативни усложнения, наличие на извършена химиотерапия след първия диагностициран тумор, болничен престой в дни, кръвногрупова принадлежност на пациентите, наличие на синхронна резекция при синхронните тумори, дясна или лява локализация на туморите в колоректума като дебелото черво е разделено на десен колон(до лява флексура) и ляв колон(дистално от лява флексура включително), тотална или частична колоноскопия при диагностициране на първия дебелочревен тумор и година на диагностициране. Като дясна локализация в дебелото черво се определя локализация на тумори от цекум до лява флексура(без нея), а като лява – локализация на тумора дистално от лява флексура(включително). Отделните първични тумори на всеки пациент са разпределени в категории „първи тумор“, „втори тумор“, „трети тумор“, „четвърти тумор“. В категорията „първи тумор“ са записани хронологично вторите злокачествени тумори на пациентите с метакронни тумори и туморите в по-напреднал стадий на пациентите със синхронни такива. В категорията „втори тумор“ са записани туморите в по-ранен стадий от случаите на синхронни първични тумори и хронологично първите тумори от случаите на метакронни тумори. За категориите, отнасящи се конкретно за туморите(хистологичен тип на туморите, степен на диференциация, локализация на туморите, стадиране по TNM, стадий на

злокачественото заболяване, радикална или палиативна оперативна намеса за туморите, планова или спешна оперативна намеса за туморите, вид на извършените операции, начин на диагностициране на туморите) са направени отделни таблици за сравнение поради факта, че един пациент има поне два първични тумора, а някои и повече от два. Групата на множествените тумори е сравнена с групата със солитарни колоректални злокачествени тумори по категориите пол, възраст, хистологичен тип на туморите, степен на диференциация на карцинома, локализация на туморите, стадиране по TNM, стадий на злокачественото заболяване, радикална или палиативна оперативна намеса за туморите и болничен престой. Използвано е шесто издание на ръководството за стадиране на злокачествени заболявания на AJCC, издадено 2002г. с авторски колектив F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming; A.G. Fritz, C.M. Balch, D.G. Haller, M. Morrow. Изчислена е общата 5-годишната преживяемост и е направено сравнение по групи.

Статистически методи:

А. Дескриптивна статистика.

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана.
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни и относителни честоти
- Графично представяне на резултатите – линейни, стълбовидни и секторни диаграми.

Б. Методи за проверка на хипотези.

1. Параметрични методи.

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение;

2. Непараметрични методи.

- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на честотните разпределения при количествени променливи;

- Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) при сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;

- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) при изследване на връзката между две категорийни променливи.

3. Методи за оценка на преживяемостта

- Метод на Каплан-Майер за оценка времето (преживяемостта) до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

- Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware за оценка на различието на преживяемостта в изследваните групи пациенти.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

IV

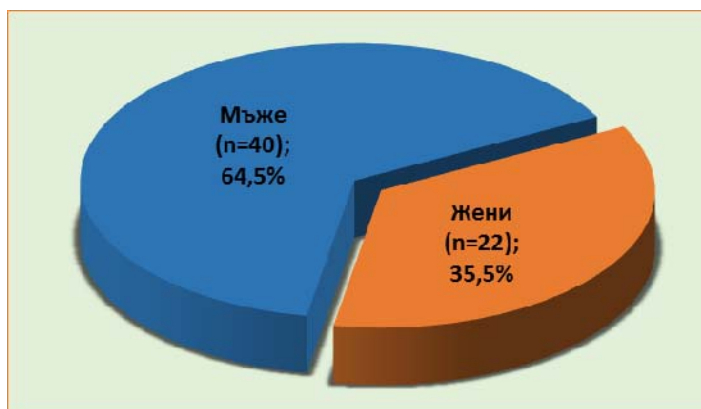
РЕЗУЛТАТИ

За периода на проучването са установени 451 пациенти с инвазивен колоректален рак. От тях за 62 са установени документални данни за наличие на втори първичен злокачествен процес, чиято дата на диагноза може да е извън(преди) времевия интервал на прегледа на архива. Пациентите с множествени първични тумори, диагностицирани само в периода на проучването са 34, което отговаря на 7,5% дял на тези случаи от всички пациенти с инвазивен колоректален рак. Пациентите само с множествени първични колоректални злокачествени тумори, диагностицирани в изследвания период са 19, което отговаря на дял от 4,2% от всички пациенти с инвазивен колоректален рак. За статистическия анализ е използвана групата от 62 пациенти с множествени тумори и група за сравнение от 389 пациенти със солитарен колоректален рак. От групата с множествени тумори 24 са случаи на синхронни и 38 на метакронни тумори.

1. Множествени тумори

1.1. Възрастово-полова структура на изследваните пациенти.

Разпределението на пациентите по пол е представено на фиг. 1.



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол.

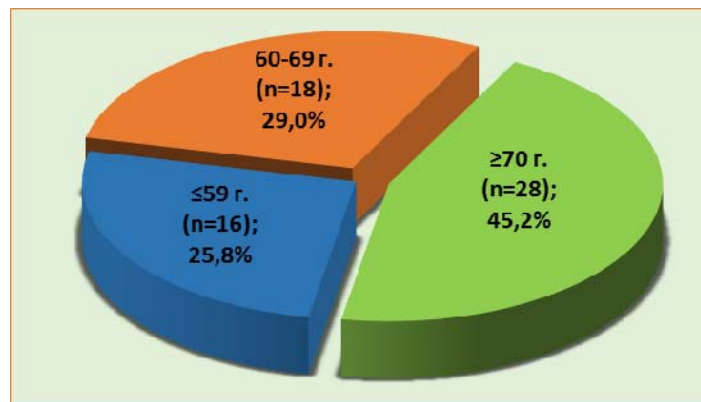
Относителният дял на мъжете е 64,5%, което е около 2/3 от изследваните. Това е показателно за по-голяма честота на множествените тумори в групата на мъжете. Обобщаващите статистически характеристики на възрастта на изследваната група пациенти е представена на таблица 1.

Таблица 1. Обобщаващи статистически характеристики на възрастта.

Възраст	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
							25th	75th
Общо	62	66,94	9,35	69,00	45,00	83,00	58,75	75,25
Мъже	40	65,75	8,86	66,00	45,00	80,00	58,25	74,00
Жени	22	69,09	10,03	71,00	51,00	83,00	59,00	77,00

Средната възраст на болните е 66,94 години, за мъжете тази възраст е 65,75 години, а при жените е по-висока и е 69,09 години. Вариабилността на болните, по отношение на възрастта, изразена чрез стандартното отклонение (SD) е 9,35 години, при мъжете този показател е 8,86 години, а при жените – 10,03 години.

Разпределението на болните по възрастови групи е представено на фигура 2:



Фигура 2. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

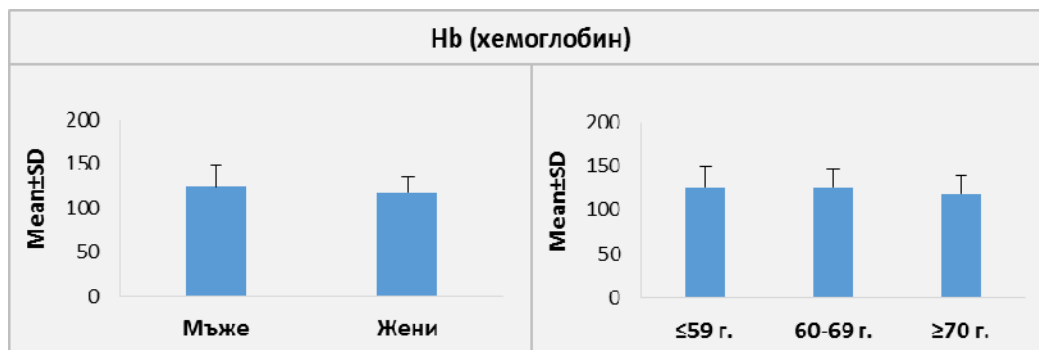
Най-голям брой пациенти (28 болни, 45,2%) са на възраст над 69 години, след тях е групата на 60-69 годишните (18 болни, 29,0%) и най-малък е броят на пациентите под 60 години (16 болни, 25,8%).

1.2. Анализ на количествените показатели при пациентите с множествени тумори.

Обобщаващите статистически характеристики на количествените показатели са представени в приложение 1.

1.2.1. Hb (хемоглобин)

Средните стойности и стандартното отклонение на Hb по пол и възрастови групи са представени на фигура 3.



Фигура 3. Средни стойности на Hb по пол и възрастови групи.

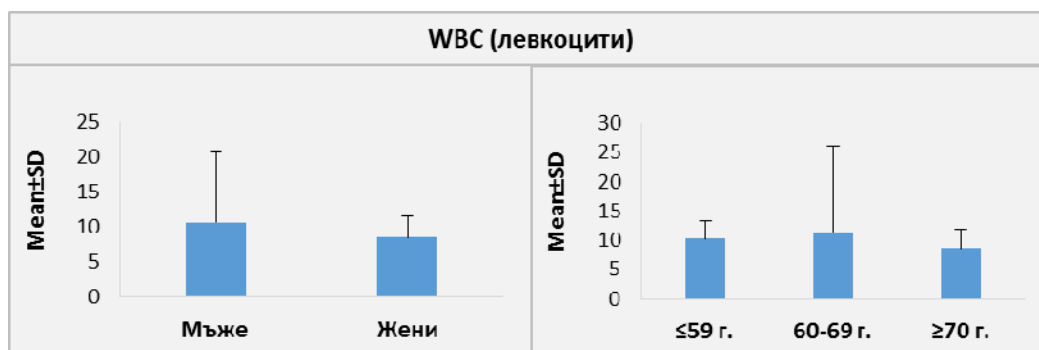
Средната стойност на Hb е 122,47g/l. При мъжете тази стойност е 125,15g/l, а при жените тя е по-ниска и е 117,59g/l. Наблюдаваната разлика между мъжете и жените по този показател не е статистически значима ($p=0,196$). Болните попаднали във възрастовата група над 69 години са с най-ниска средна стойност на Hb (117,96g/l) в сравнение с останалите две възрастови групи, съответно под 60 г. – 126,06g/l и 60-69 г. – 126,28g/l. Тази разлика не е статистически значима ($p=0,288$).

Общата вариабилност (коефициентът на вариация – V%) е 17,9%. Тази вариабилност е относително еднаква при мъжете и жените, съответно

18,7% и 15,6%. В отделните възрастови групи варира между 16,4% за групата 60-69 г. и 19,0% за групата под 60 г. (прил. 1)

1.2.2. WBC (левкоцити)

Средните стойности и стандартното отклонение на WBC по пол и възрастови групи са представени на фигура 4.



Фигура 4. Средни стойности на WBC по пол и възрастови групи.

Средната стойност на WBC е $9,86 \times 10^9/l$. При мъжете тази стойност е по-висока ($10,60 \times 10^9/l$) отколкото при жените ($8,51 \times 10^9/l$), но тази разлика не е статистически значима ($p=0,362$).

Не се наблюдават статистически значими разлики и между отделните възрастови групи ($p=0,134$).

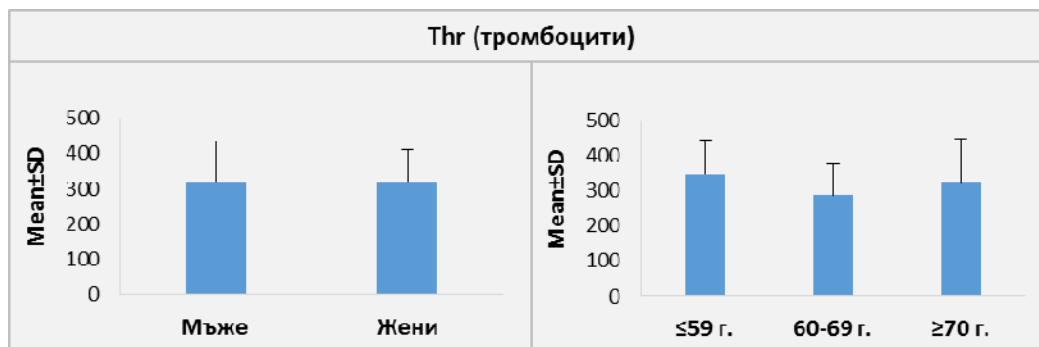
Общата вариабилност е относително висока - 83,75%. При мъжете тя е значително по-висока отколкото при жените, съответно 94,46% и 34,83%. В отделните възрастови групи най-висока вариация се наблюдава в групата 60-69 г. (128,34%), а в останалите две групи тя е значително по-ниска и е под 37% (прил. 1)

1.2.3. Thr (тромбоцити)

Средните стойности и стандартното отклонение на Thr по пол и възрастови групи са представени на фигура 5.

Средната стойност на Thr е $318,77 \times 10^9/l$. Сравнителният анализ между двата пола показва, че не се наблюдава значима разлика между тях

($p=0,956$). Подобен резултат се получава и при сравняването на този показател между отделните възрастови групи ($p=0,214$).



Фигура 5. Средни стойности на Thr по пол и възрастови групи.

Общата вариабилност е 34,25%. При мъжете и жените вариацията е съответно 37,36% и 28,64%. Най-висока вариабилност се наблюдава в групата над 69 г. – 38,65%, а най-ниска в групата под 60 г. (28,39%) (прил. 1).

1.2.4. СУЕ (скорост на утаяване на еритроцитите)

Средните стойности и стандартното отклонение на СУЕ по пол и възрастови групи са представени на фигура 6.

Средната стойност на СУЕ е 33,47mm/h. Между отделните полове не се наблюдава значима разлика ($p=0,770$), както и между отделните възрастови групи ($p=0,828$).



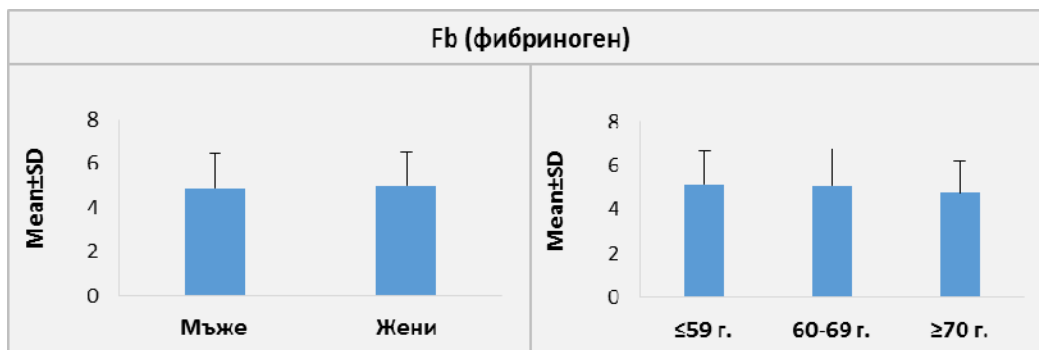
Фигура 6. Средни стойности на СУЕ по пол и възрастови групи.

Наблюдава се сравнително висока вариабилност на стойностите на този показател 79,4%, съответно при мъжете е 87,4%, а при жените 65,5%. В групата под 60г. вариацията е най-висока (93,44%), а в останалите две възрастови групи тя е под 79% (прил. 1).

1.2.5. Fb (фибриноген)

Средните стойности и стандартното отклонение на Fb по пол и възрастови групи са представени на фигура 7.

Средната стойност на Fb е 4,95g/l. Разликата между половете не е статистически значима ($p=0,820$), както и между отделните възрастови групи ($p=0,592$).



Фигура 7. Средни стойности на Fb по пол и възрастови групи.

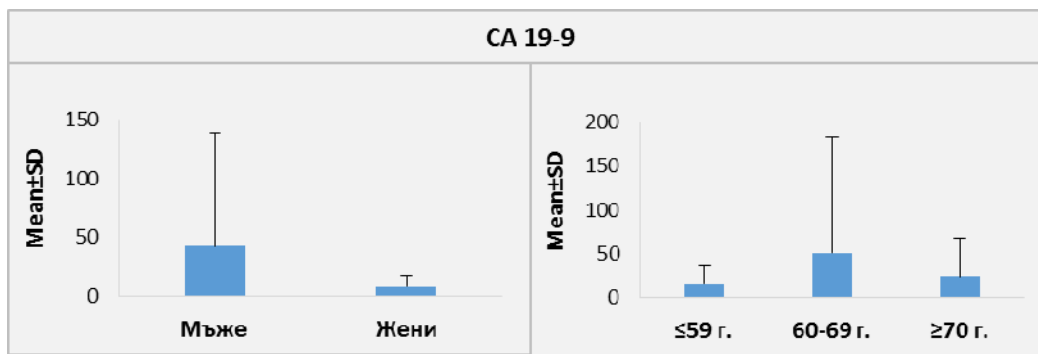
Вариабилността е около 30% независимо от пола и възрастовата група (прил. 1).

1.2.6. СА 19-9

Средните стойности и стандартното отклонение на СА 19-9 по пол и възрастови групи са представени на фигура 8.

Средната стойност на СА 19-9 е 30,77kU/l, а медианата е 10,35kU/l (прил.1), което показва че е налице асиметрично честотно разпределение т.е. медианата в този случай е по-информативна средна характеристика. Медианата в групата на мъжете е 13,85kU/l, а в групата на жените е

6,48kU/l, различието между тях е статистически значимо ($p=0,040$), т.е. при мъжете се наблюдават значимо по-високи стойности отколкото при жените. Болните в отделните възрастови групи не се различават статистически значимо по този показател ($p=0,757$).



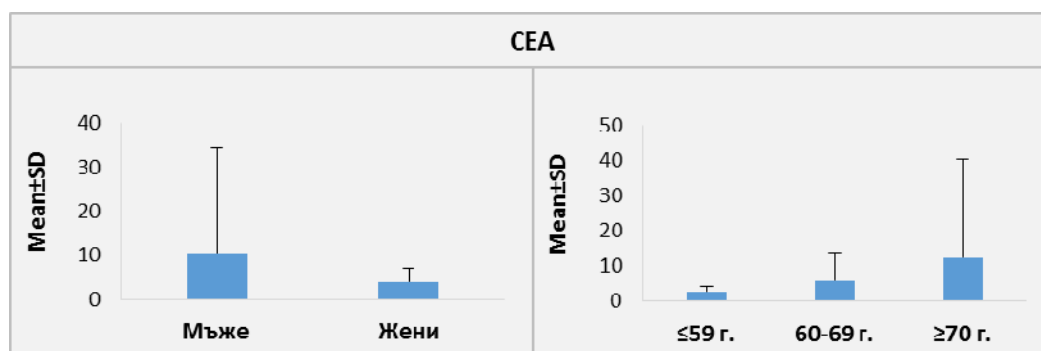
Фигура 8. Средни стойности на СА 19-9 по пол и възрастови групи.

Коефициентът на вариация е с много висока стойност – 256,43%, което е показателно за голяма вариабилност на стойностите. Налице е силна разнородност по отношение на вариабилността между двата пола, като вариацията при мъжете е 226,15%, а при жените е 93,22%. По отношение на възрастовите групи най-висока вариабилност се наблюдава в групата 60-69 г. – 261,03% (прил. 1).

1.2.7. СЕА

Средните стойности и стандартното отклонение на СЕА по пол и възрастови групи са представени на фигура 9.

Средната стойност на СЕА е 8,19 μ g/l, а медианата е 2,44 μ g/l (прил.1), т.е. налице е асиметрия в честотното разпределение. Медианата в групата на мъжете е 2,06 μ g/l, а в групата на жените е 3,18 μ g/l, а различието между тях не е статистически значимо ($p=0,508$). Болните в отделните възрастови групи също не се различават значимо по този показател ($p=0,875$).



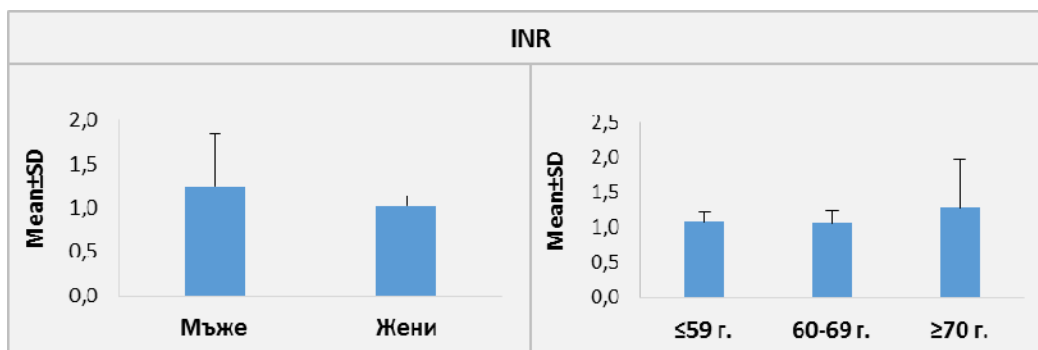
Фигура 9. Средни стойности на СЕА по пол и възрастови групи.

Налице е значителна нехомогенност на данните, тъй като коефициентът на вариация е 239,31%. При мъжете тази нехомогенност е по-голяма отколкото при жените като съответните коефициенти са 229,59% при мъжете и 76,98% при жените. При отделните възрастови групи най-висока е вариабилността във възрастовата група над 69 години (прил 1.)

1.2.8. INR

Средните стойности и стандартното отклонение на INR по пол и възрастови групи са представени на фигура 10.

Средната стойност на INR е 1,16. При мъжете тази стойност е 1,25, а при жените е 1,02, това различие е статистически значимо ($p=0,038$). Мъжете са със значимо по-високи стойности по този показател от жените. Между болните в отделните възрастови групи не се наблюдава статистически значима разлика по този показател ($p=0,080$).

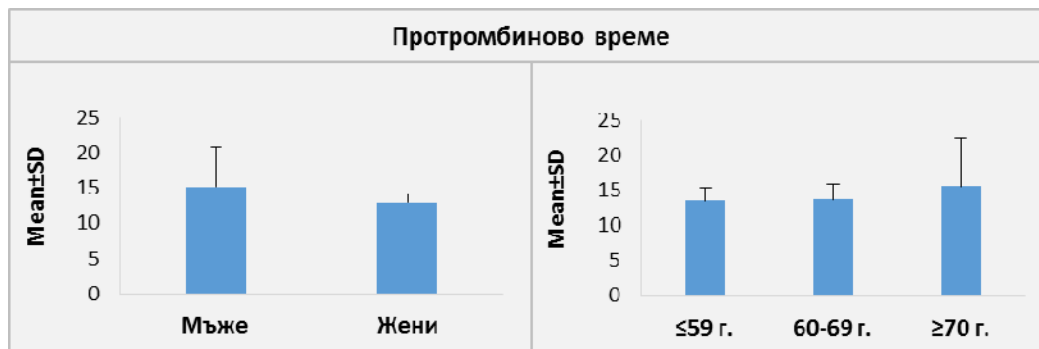


Фигура 10. Средни стойности на INR по пол и възрастови групи.

Вариабилността е 42,58%, като при жените тя е значително по-ниска (10,34%) отколкото при мъжете (48,66%). В групата над 69 г. вариабилността е 53,86%, докато в останалите две групи е под 19% (прил 1.).

1.2.9. Протромбиново време

Средните стойности и стандартното отклонение на протромбиновото време по пол и възрастови групи са представени на фигура 11.



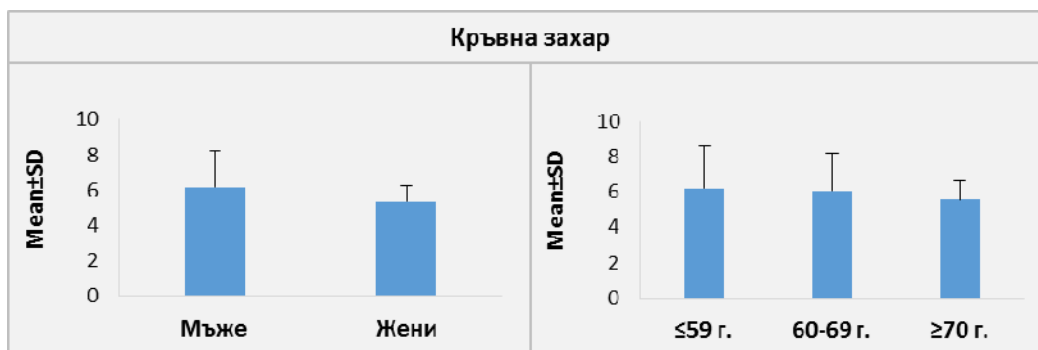
Фигура 11. Средни стойности на протромбиновото време по пол и възрастови групи.

Средната стойност на протромбиновото време е 14,42s. При мъжете тази стойност е 15,19s, а при жените е 12,93s, това различие е статистически значимо ($p=0,025$). Мъжете са със значимо по-високи стойности по този показател от жените. Между болните в отделните възрастови групи не се наблюдава статистически значима разлика ($p=0,336$).

Коефициентът на вариация е 33,05%, при мъжете тази стойност е 37,39%, а при жените е значително по-ниска и е 9,24%. С най-голяма вариабилност по този показател са болните във възрастовата група над 69 г. (43,86%), в останалите две групи вариабилността е под 17% (прил 1.)

1.2.10. Кръвна захар

Средните стойности и стандартното отклонение на кръвната захар по пол и възрастови групи са представени на фигура 12.

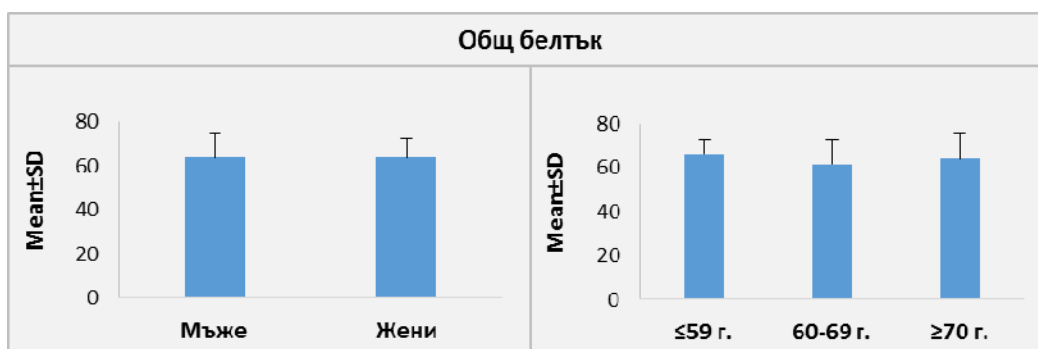


Фигура 12. Средни стойности на кръвната захар по пол и възрастови групи.

Средната стойност на кръвната захар е 5,86mmol/l. При мъжете тази стойност е 6,16mmol/l, а при жените е 5,32mmol/l. Това различие не е статистически значимо ($p=0,103$). Между болните в отделните възрастови групи също не се наблюдава статистически значима разлика ($p=0,931$). Коефициентът на вариация е 30,76%, при мъжете е 34,01%, а при жените по-ниска и е 17,12%. С най-ниска вариабилност по този показател са болните във възрастовата група над 69 г. (19,32%), в останалите две групи вариабилността е между 34% и 39% (прил 1.)

1.2.11. Общ белтък

Средните стойности и стандартното отклонение на общия белтък по пол и възрастови групи са представени на фигура 13.



Фигура 13. Средни стойности на общия белтък по пол и възрастови групи.

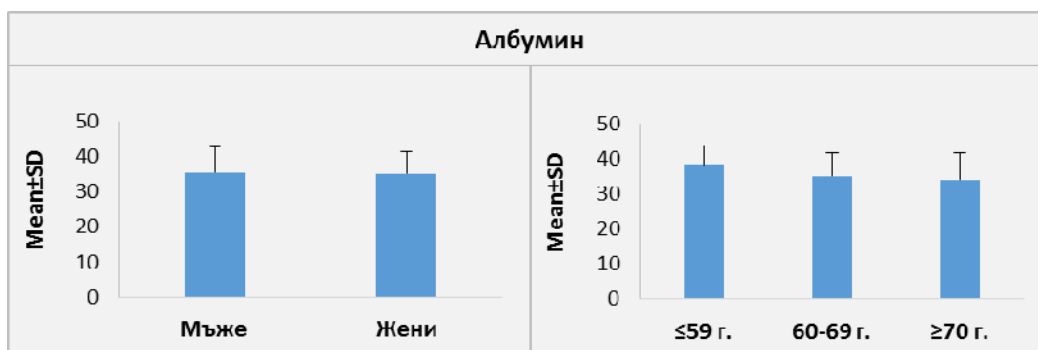
Средната стойност на общия белтък е 63,81g/l, като много близки стойности до тази се получават и при двата пола. Значими различия не се наблюдават и между болните в различните възрастови групи ($p=0,565$).

Вариабилността е относително близка във всички обособени групи (по пол и възраст) и е между 10% и 18% (прил.1).

1.2.12. Албумин

Средните стойности и стандартното отклонение на албумина по пол и възрастови групи са представени на фигура 14.

Средната стойност на албумина е 35,31g/l, като много близки стойности до тази се получават и при двата пола. Значими различия не се наблюдават и между болните в различните възрастови групи ($p=0,240$).



Фигура 14. Средни стойности на албумина по пол и възрастови групи.

Кофициентът на вариация във всички обособени групи (по пол и възраст) е между 14% и 23% (прил. 1).

1.2.13. Времеви интервал между туморите в месеци

Средните стойности и стандартното отклонение на времевия интервал между туморите по пол и възрастови групи са представени на фигура 15.



Фигура 15. Средни стойности на времевия интервал между туморите по пол и възрастови групи.

Средната стойност на интервала между туморите в месеци е 55,66. Между половете се наблюдават значими различия по отношение на този времеви интервал ($p=0,043$). При мъжете този интервал е близо два пъти по-малък. Между болните в отделните възрастови групи не се наблюдават значими различия ($p=0,558$).

Коефициентът на вариация е сравнително висок и е 144,41%. При мъжете този коефициент е по-висок и е 173,11%, а при жените е 110,11%. В различните възрастови групи варира от 125% до 172% (прил. 1). Важно е да се поясни, че под „времеви интервал“ между туморите се има предвид времевият интервал между първия и втория тумор при един пациент в хронологично отношение.

1.2.14. Болничен престой

Средните стойности и стандартното отклонение на болничния престой по пол и възрастови групи са представени на фигура 16.



Фигура 16. Средни стойности на болничния престой по пол и възрастови групи.

Средната стойност на болничния престой е 28,47 дни, Между половете не се наблюдава значима разлика в средния престой ($p=0,788$). Между болните в отделните възрастови групи също не се наблюдават значими различия ($p=0,797$).

Кофициентът на вариация във всички обособени групи (по пол и възраст) е между 43% и 57%. (прил. 1).

1.3. Анализ на категорийните показатели при пациентите с множествени тумори.

Честотните разпределения на категорийните променливи са представени в приложение 2.

1.3.1. ИНЗД(инсулинонезависим захарен диабет)

С неинсулинозависим захарен диабет са 22,6% от изследваните болни с множествени тумори, а 77,4% нямат такова заболяване (фиг.17). В групата на мъжете 30% от тях страдат от това заболяване, а при жените този процент е 9,1 (прил. 2).



Фигура 17. Разпределение на болните по инсулинонезависим захарен диабет

1.3.2. ИЗЗД(инсулинозависим захарен диабет)

При всички изследвани болни с множествени тумори не се среща инсулинозависим захарен диабет.

1.3.3. Холецистектомия в миналото

Една незначителна част (6,5%) от изследваните са имали холецистектомия в миналото (фиг.18). В групата на мъжете 2,5% от тях са имали холецистектомия в миналото, а при жените този процент е 13,6 (прил. 2).



Фигура 18. Разпределение на болните по холецистектомия в миналото

1.3.4. Апендектомия в миналото

Апендектомия в миналото са имали 19,4% от болните (фиг.19). При мъжете този процент е 15,0, а при жените – 27,3% (прил. 2)

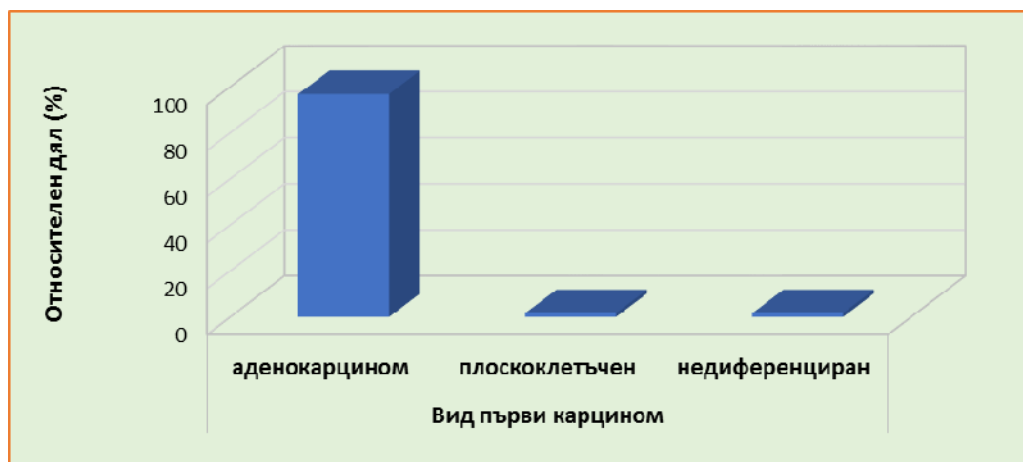


Фигура 19. Разпределение на болните по апендектомия в миналото

1.3.5. Хистологичен тип на тумора

Тук трябва да се поясни какво всъщност включва категорията „първи тумор“ и категорията „втори тумор“. В категорията „първи тумор“ са включени туморите в по-напреднал стадий от групата със синхронни тумори и вторите диагностицирани тумори(хронологично) от групата с метакронни тумори, а във „втори тумор“ са включени синхронните тумори в по-ранен стадий и хронологично първите тумори в групата с метакронни такива.

Видът на „първи тумор“ при 96,8% от болните е аденокарцином (фиг.20). При мъжете аденокарциномът се среща в 95,0% от случаите, а всички жени са с този вид карцином (прил.2). При мъжете останалите 5% представляват един случай на плоскоклетъчен карцином и един случай на недиференциран карцином.



Фигура 20. Разпределение на болните по вид на първи карцином

При „втори тумор“ разнообразието по вид е по-голямо, като отново аденокарциномът е най-често срещан (75,8%), при мъжете този процент е 85,0, а при жените 59,1%. Този процент нараства до 82,2%, ако към него се причислят инвазивните карциноми на млечната жлеза, един случай на серозен папиларен карцином и един случай на серозен аденокарцином.

Третият и четвъртият карцином по вид е само аденокарцином (прил. 2). В категориите „трети карцином“ и „четвърти карцином“ има седем колоректални тумора и един стомашен.

1.3.6. Локализация на тумора

Формулирани са 25 различни локализации на първичните злокачествени процеси като сред тях са и различните сегменти на дебелото черво включително апендикс и Баухинова клапа. За случаите на генерализиран злокачествен процес и липса на данни за локализацията на първичното огнище локализацията е означена като „генерализирана“. Екстраколичните локализации са айчник, ендометриум, простата, панкреас, кожа, маточна шийка, гърда, бъбрек, стомах, пикочен мехур, тестис.

1.3.7. Стадий T на тумора



Фигура 21. Разпределение на болните по T на първи тумор

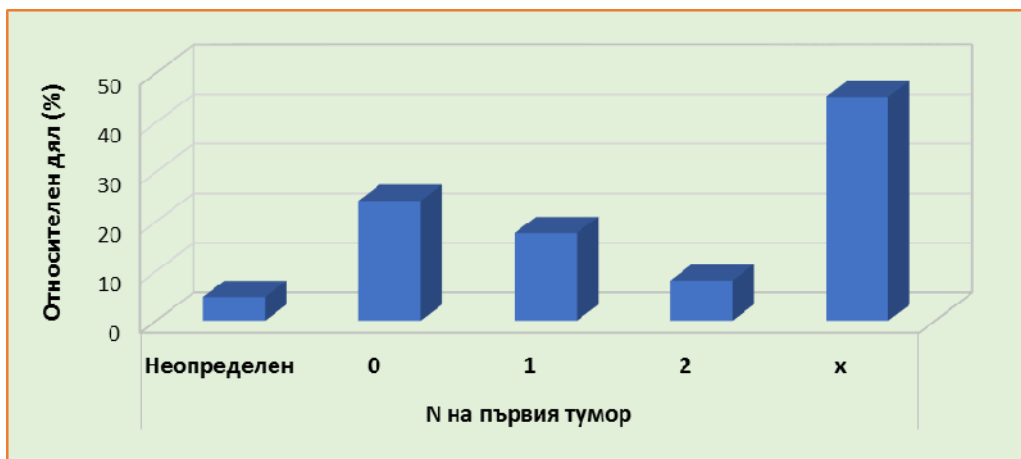
В стадий T1 са 9,7% от пациентите. С T2 са 21%, с T3 - 35,5%, а с T4 - 25,8%. С Tx са 4,8%, а при 3,2% стадият „T“ не е определен.



Фигура 22. Разпределение на болните по T на втори тумор

В стадий T1 са 16,1%, в T2 – 22,6%, в T3 – 29%, а в T4 са 11,3%. С “Tx” са 6,4%, а неопределен стдадий „T“ е в 14,5%.

1.3.8. Стадий N на тумора

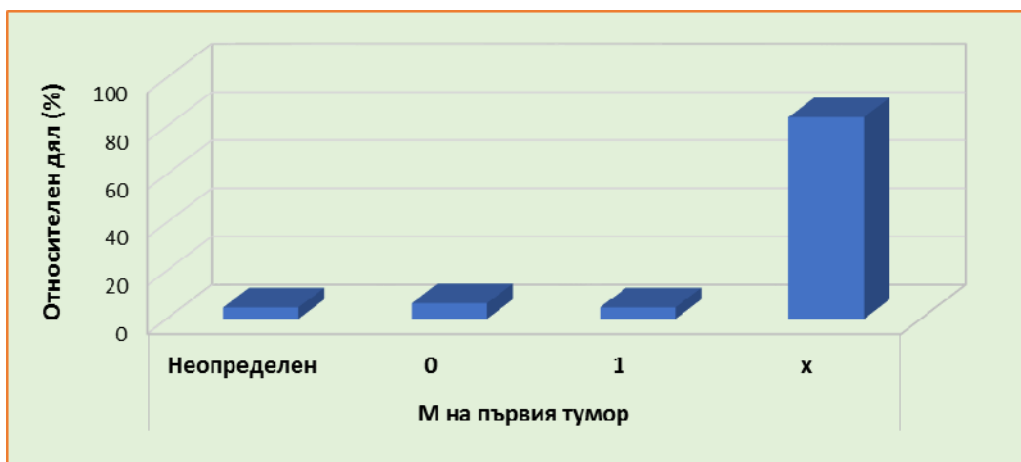


Фигура 23. Разпределение на болните по N на първи тумор

С метастази в лимфните възли са 25,8%, а с Nx са 45,2%.

При „втори тумор“ 14,6% са имали метастази в лимфните възли, а с Nx са 38,8%.

1.3.9. Стадий M на тумора



Фигура 24. Разпределение на болните по M на първи тумор

С доказани далечни метастази са 4,8%.



Фигура 25. Разпределение на болните по M на втори тумор

И тук с доказани далечни метастази са 4,8%.

1.3.10. Стадий на злокачественото заболяване



Фигура 26. Разпределение на болните по стадий на „първи тумор“

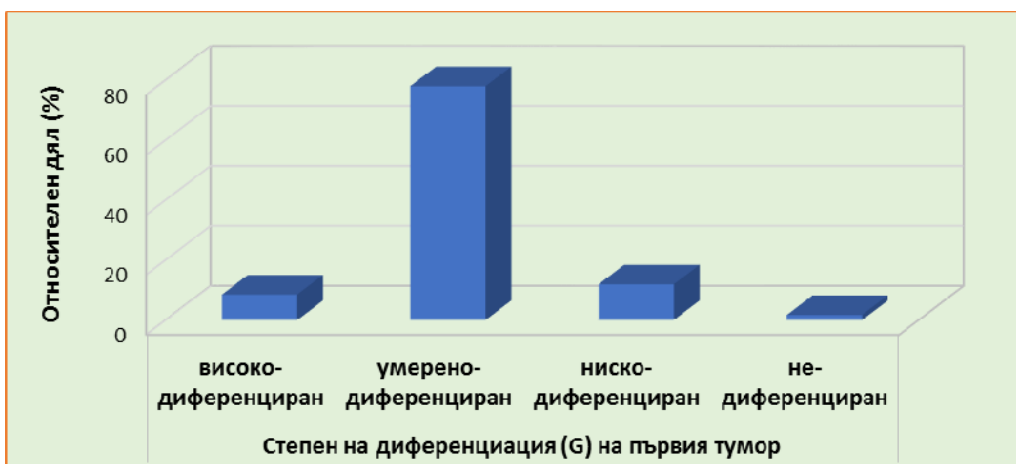
В първи стадий са 18,8%, във втори – 28,1%, в трети – 43,8%, а в четвърти – 9,4%.



Фигура 27. Разпределение на болните по стадий на втори тумор

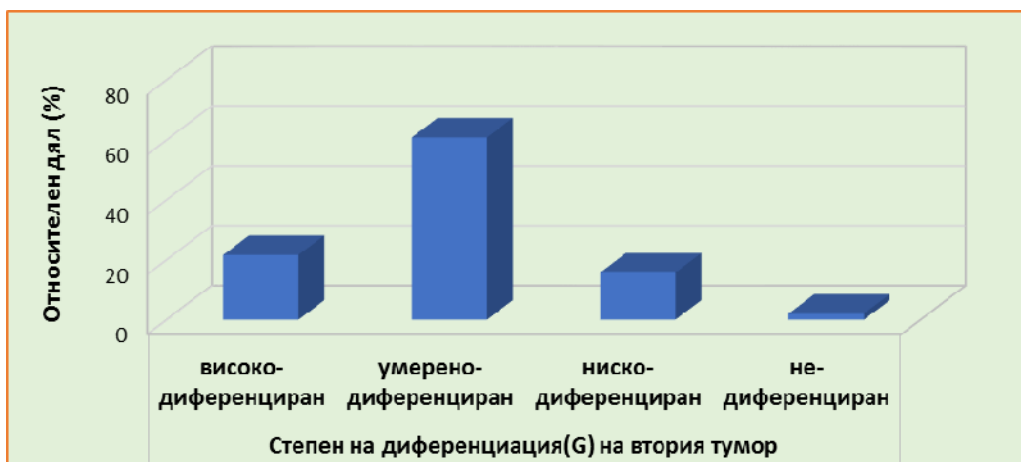
В първи стадий са 27,8%, във втори – 33,3%, в трети – 27,8%, а в четвърти – 11,1%.

1.3.11. Степен на диференциация (G)



Фигура 28. Разпределение на болните по степен на диференциация на „първи тумор“

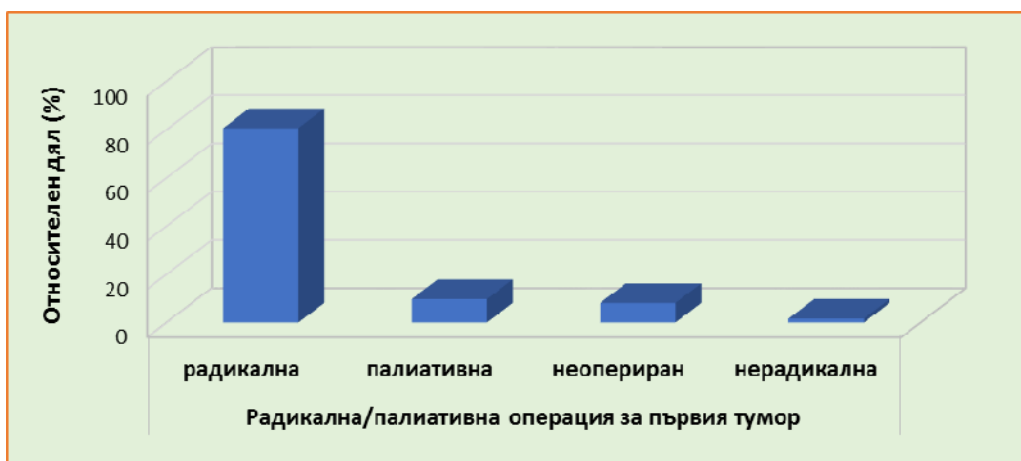
Тук разпределението има следният вид. Високодиференциран карцином се среща в 8,5% от случаите (7,7% мъже и 10% жени). Умеренодиференциран карцином се среща в 78% (76,9% мъже и 80% жени). Нискодиференциран карцином се среща в 11,9% (12,8% мъже и 10% жени). Недиференциран карцином се среща в 1,7% (един пациент).



Фигура 29. Разпределение на болните по степен на диференциация на „втори тумор“

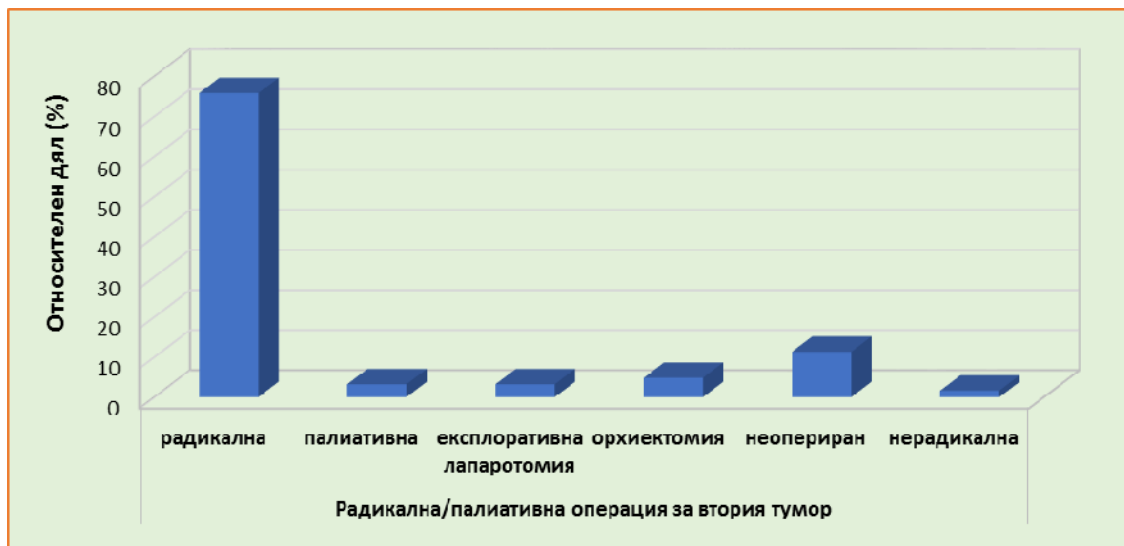
Сред лезиите от „втори тумор“ (фиг.29) високодиференциран карцином се среща в 21,6% от случаите (24,2% мъже и 16,7% жени). Умеренодиференциран карцином се среща в 60,8% (57,6% мъже и 66,7% жени). Нискодиференциран карцином се среща в 15,7% (18,2% мъже и 11,1% жени). Недиференциран карцином се среща в 2% (един пациент).

1.3.12. Радикална/палиативна операция



Фигура 30. Разпределение на болните по радикална/палиативна операция на първи тумор

Радикална оперативна намеса е постигната при 80,6% от пациентите. В тази пропорция влизат вторите(хронологично) тумори от метахронната група и туморите в по-напреднал стадий от синхронната група. Палиативна оперативна намеса е извършена в 9,7% от пациентите. Неоперирани са 8,1%, а нерадикална намеса е имало при един пациент(1,6%). При мъжете радикална намеса е извършена при 77,5%, а палиативна - при 12,5%. При жените радикална намеса е извършена при 86,4%, а палиативна – при 4,5%.



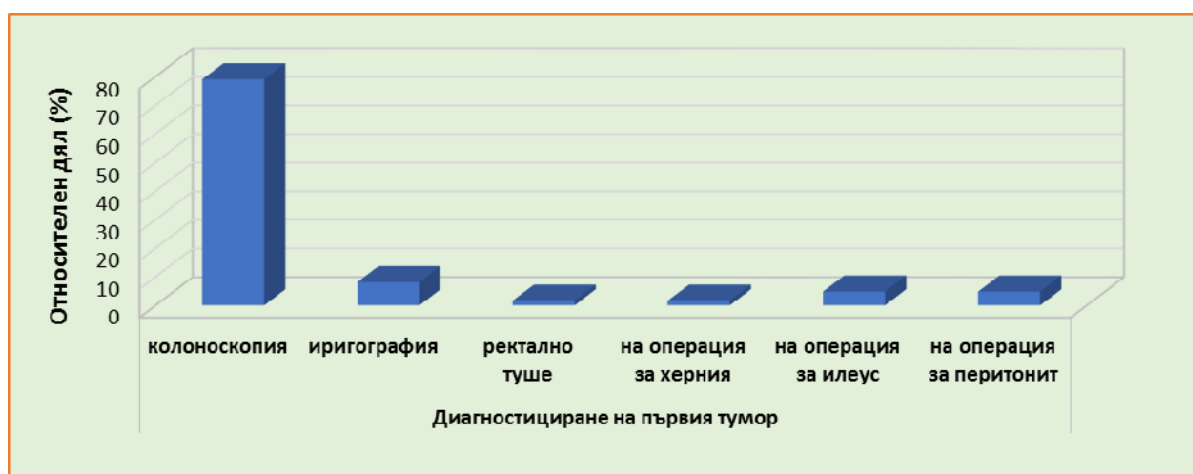
Фигура 31. Разпределение на болните по радикална/палиативна операция на “втори тумор”

Тук радикална намеса е постигната при 75,8%, а палиативна намеса е извършена при 3,2%, като освен това в 4,8%(3 пациента) е направена орхиектомия за простатен карцином. Експлоративна лапаротомия е направена при 3,2%. Неоперирани са 11,3%, а нерадикална оперативна намеса е направена при един пациент(1,6%). При мъжете радикална намеса е постигната при 70%, а при жените – при 86,4%. При категориите трети и четвърти тумор са постигнати радикални намеси в 100% от случаите(8 пациента).

1.3.13. Вид операция

В изследваната група от 62 пациенти са извършени 35 различни вида оперативни намеси. За дебелочревните тумори преобладават съответните радикални сегментни резекции – дясна хемиколектомия, лява хемиколектомия, резекция на напречния колон, резекция на сигмата, предна резекция на ректума и абдомино-перинеална ампутация на ректума по Майлс. За синхронните колоректални първични тумори(17 пациента) също са правени предимно съответните сегментни радикални резекции дори в случаите на наличие на два тумора в един сегмент. Субтотална колектомия за синхронни колоректални тумори не е извършвана, а колеткомия е извършена само при един пациент с тумори в лявата и дясната флексура на колона. Разширена лява хемиколектомия е извършена при един пациент с тумори в лява флексура и сигмата. Разширена дясна хемиколектомия е извършена при един случай на тумори във възходящ и напречен колон и при един случай на четири първични злокачествени тумори в напречния колон.

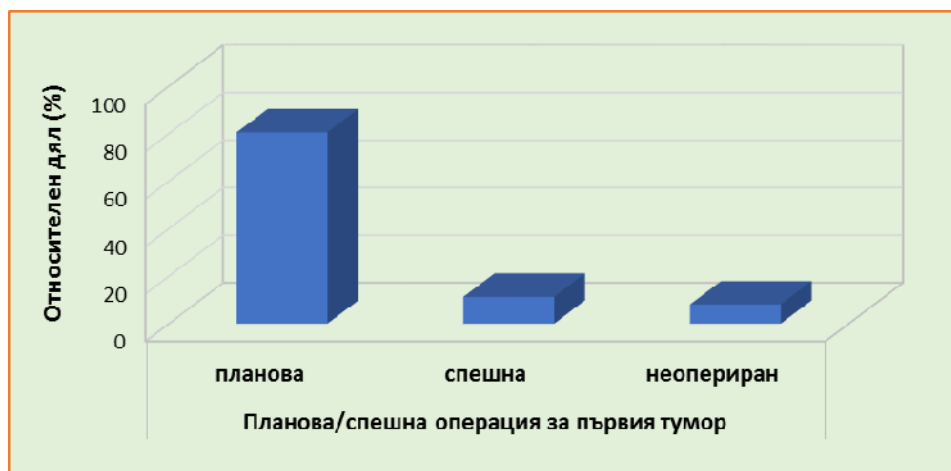
1.3.14. Диагностициране



Фигура 32. Разпределение на болните по диагностициране на дебелочревните тумори в категория „първи тумор“.

На фиброколоноскопско изследване са диагностицирани 79% от лезиите, а 8,1% - на иригография. Останалите тумори са диагностицирани по време на оперативна интервенция или клиничен преглед(РТ).

1.3.15. Планова/спешна операция



Фигура 33. Разпределение на болните по планова/спешна операция за първи тумор

Планова операция е извършена при 80,6% от пациентите, спешна – при 11,3%. Неоперирани са 8,1%. При „втори тумор“ планова операция е направена при 83,9%, спешна – при 4,8%, неоперирани са 11,3%.

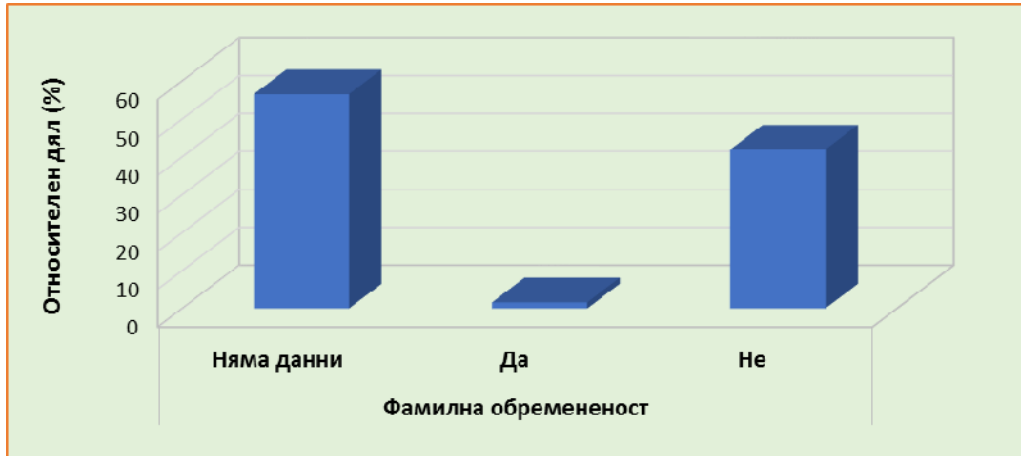
1.3.16. Образни данни за далечни метастази



Фигура 34. Разпределение на болните по образни данни за далечни метастази

Образни данни за далечни метастази е имало при 11,3%, а при 88,7% не е имало такива данни.

1.3.17. Фамилна обремененост



Фигура 35. Разпределение на болните по фамилна обремененост

При 56,5% не са установени данни за фамилна анамнеза за наличие или липса на злокачествен процес, при 41,9% не е имало фамилна обремененост и само в един пациент(1,6%) е имало фамилна анамнеза за злокачествен процес.

1.3.18. Брой аденоми в дебелото черво при операцията за първия дебелочревен тумор или дебелочревния тумор



Фигура 36. Разпределение на болните по брой аденоми при операцията за първия дебелочревен тумор или дебелочревния тумор

При 45,2% от пациентите е имало един или повече аденоми в дебелото черво при операцията за дебелочревния тумор в групата с екстраколични тумори или операцията за първия дебелочревен тумор при множествените колоректални тумори. При 54,8% не е имало аденоми.

1.3.19. Брой на туморите



Фигура 37. Разпределение на болните по брой на туморите

90,3% от пациентите(56) са с два първични злокачествени тумора, 6,5%(4) са с три тумора, а 3,2%(2) са с четири тумора.

1.3.20. Пациенти синхронни/метахронни



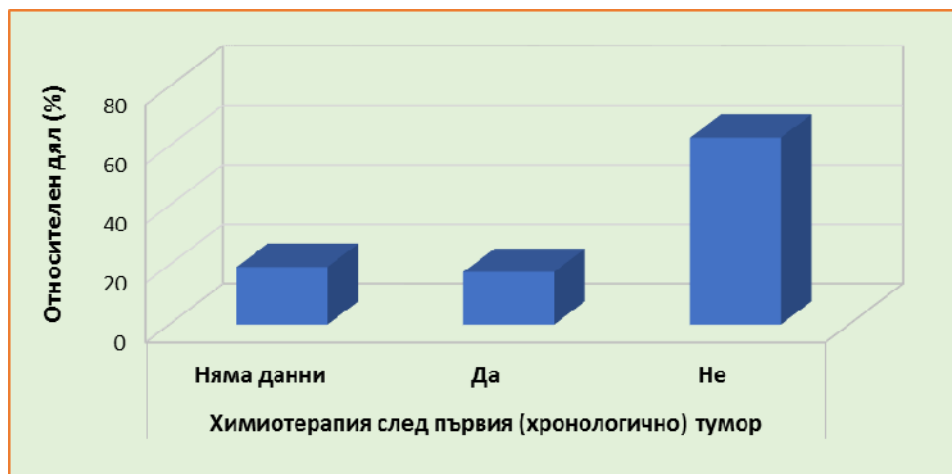
Фигура 38. Разпределение на болните по група – синхронни/метахронни

Пациентите със синхронни тумори са 24(38,7%), а тези с метахронни – 38(61,3%).

1.3.21. Следоперативни усложнения

При 66,1% не са документирани следоперативни усложнения. Документираните следоперативни усложнения са плеврален излив(1,6%), супурация(8,1%), декубитуси(1,6%), перитонит(1,6%), белодробна тромбемболия(1,6%), инсулт(1,6%), сепсис(1,6%), илеус(1,6%), пневмония(3,2%), делир(1,6%), инсуфициенция на анастомоза(4,8%), мелена(4,8%), ретенция на урината(1,6%), остра бъбречна недостатъчност(1,6%), белодробен оток(1,6%). Трима пациенти(4,8%) са починали в следоперативния период по време на престоя в болницата. При 40% от мъжете са документирани следоперативни усложнения, а при жените такива усложнения са документирани при 22,7%. (прил.2)

1.3.22. Химиотерапия след първия(хронологично) тумор



Фигура 39. Разпределение на болните по химиотерапия след първия тумор

При 19,4% не са установени данни за химиотерапия след диагностицирането на първия(хронологично) тумор, при 17,7% е извършена такава, а при 62,9% не е провеждана химиотерапия.

1.3.23. Кръвнoгpупoвa пpиnадлeжнoст



Фигура 40. Разпределение на болните по кръвна група

При двама пациенти няма документация за кръвна група – те не са оперирани в клиниката. Домниращи кръвни групи се оказват A1(+) и 0(+) с по 27,4%. При мъжете най-честата кръвна група е 0(+) – 32,5% от случаите, а при жените A1(+) – 22,7%. Ако не се отчита Rh и подтиповете на групите A и B, най-често срещаната кръвна група е A – 43,5%, следвана от „0“ (32,2%), „B“ (14,5%), „AB“ (6,4%). В групата с метакронни тумори, където пациентите са 38, разпределението показва, че с група „A“ са 37%, с група „0“ са също 37%, с група „B“ - 13% и с група „AB“ - 10,5%. (прил.6)

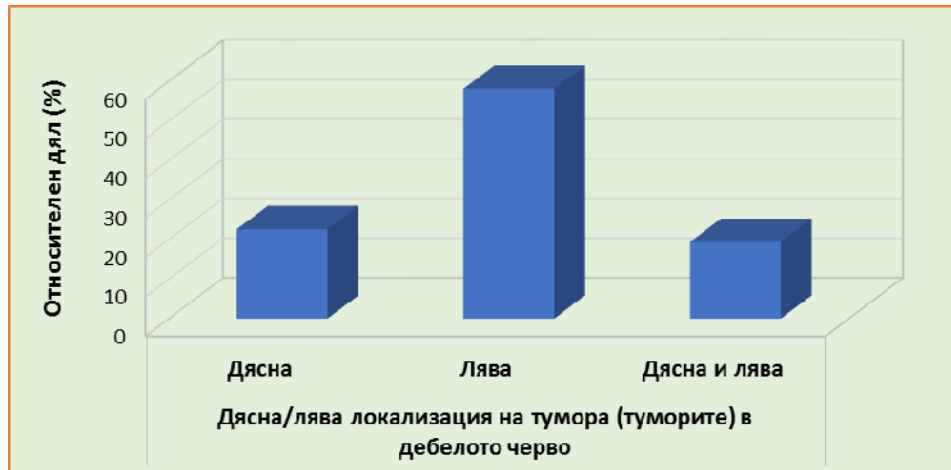
1.3.24. Синхронна резекция



Фигура 41. Разпределение на болните по синхронна резекция

Синхронна резекция е извършена при 45,8% от случаите на синхронни първични лезии.

1.3.25. Дясна/лява локализация на тумора(туморите) в дебелото черво



Фигура 42. Разпределение на болните по локализация на тумора в дебелото черво

При 22,6% от пациентите първичните лезии са разположени в десния колон. В 58,1% от пациентите туморите са в левия колон, а при 19,4% е имало и лява и дясна локализация на туморите. При мъжете само дясна локализация се среща в 12,5%, а при жените в 40,9%. Само лява локализация се среща при 62,5% от мъжете и 50% от жените. Двустранна локализация се среща при 9,1% от жените и 25% от мъжете.

1.3.26. Тотална/частична колоноскопия при диагностициране на първия дебелочревен тумор или дебелочревния тумор



Фигура 43. Разпределение на болните по тотална/частична колоноскопия

Тотална колоноскопия при диагностицирането на КРК или първия(хронологично) КРК е постигната при 35,5% от пациентите. Частичен ендоскопски оглед на дебелото черво е направен при 48,4%, а при 16,1% не са установени данни за извършена колоноскопия.

2. Солитарни тумори

За изследвания период са установени 389 пациента със солитарен КРК.

2.1. Възрастово-полова структура

Разпределението на пациентите по пол е предствено на фигура 44.



Фигура 44. Разпределение на болните по пол

Относителният дял на мъжете е 59,6%, което е показателно за по-голяма честота на солитарните тумори в групата на мъжете.

Обобщаващите статистически характеристики на възрастта на изследваната група пациенти е представена на таблица 2.

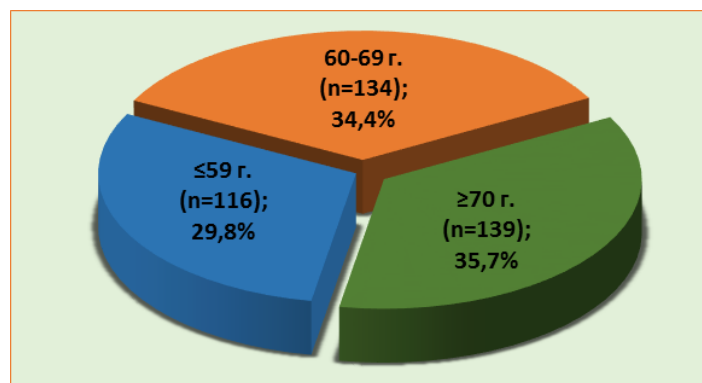
Таблица 2. Обобщаващи статистически характеристики на възрастта.

Възраст	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
							25th	75th
Общо	389	65,19	10,25	65,00	24,00	93,00	58,00	73,00
Мъже	232	64,82	10,16	65,00	24,00	87,00	58,00	72,00
Жени	157	65,72	10,39	65,00	43,00	93,00	58,00	73,00

Средната възраст на болните е 65,19 години, за мъжете тази възраст е 64,82 години, а при жените е 65,72 години.

Вариабилността на болните, по отношение на възрастта, изразена чрез стандартното отклонение (SD) е около 10 години независимо от пола.

Разпределението на болните по възрастови групи е представено на фигура 45.



Фигура 45. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

Най-голям брой пациенти (139 болни, 35,7%) са на възраст над 69 години, след тях е групата на 60-69 годишните (134 болни, 34,4%) и най-малък е броят на пациентите под 60 години (116 болни, 29,8%).

3. Сравнителен анализ по групи болни в зависимост от характеристиките на тумора.

3.1. Сравнителен анализ - солитарни/множествени

При този анализ са включени показателите: вид карцином; степен на диференциация; стадий Т; стадий N; стадий М; стадий на тумора; радикална/палиативна операция. Двумерните честотни разпределения на тези показатели в зависимост от групата солитарни/множествени са представени в приложение 3. Там, където е възможно от статистическа гледна точка е изследвана зависимостта между съответния показател и посочените групи.

3.1.1. Хистологичен тип на тумора(прил.3)

Хистологичният тип на туморите и в двете групи е основно аденокарцином като при солитарните тези случаи са 98,2%, а при множествените: за “първи тумор” са 96,8%, за “втори тумор” – 82,2%. (прил.3).

3.1.2. Степен на диференциация(прил.3)

Не се наблюдава значима връзка между разглежданите групи и степента на диференциация, при „първи тумор“ – $p=0,531$, при „втори тумор“ – $p=0,147$. И при двете групи най-висок процент болни са с умеренодиференциран карцином, при солитарните този процент е 63,0, а при множествените: при „първи тумор“ - 74,2%; при „втори тумор“ – 50,0%.

3.1.3. Стадий T на тумора(прил.3)

При „стадий T“ връзката с разглежданите групи е статистически значима при първи и при втори тумор ($p < 0,001$). Стадий T4 при „първи тумор“ по-често се наблюдава при множествените (25,8%), а при солитарните този процент е 12,9. При „втори тумор“ стадий T1 се наблюдава по-често при множествените (16,1%), съответно при солитарните е 4,1%.

3.1.4. Стадий „N“ (прил.3)

Метастази в лимфните възли са имали 35,5% от солитарните тумори и 25,8% от туморите в променливата „първи тумор“ в групата на множествените. При стадий N значима връзка с изследваните групи се наблюдава само при „първи тумор“ ($p = 0,009$). При категорията „x“ в групата на солитарните честотата е 25,4%, а в групата на множествените при „първи тумор“ този процент е значимо по-висок (45,2%). При „втори тумор“ значима връзка не се наблюдава ($p = 0,052$). N0 се среща при 24,2% от множествените и 21,1% от солитарните тумори, N1 – при 8,1% и 20,6% респективно, а N2 – 6,5% и 14,4% респективно.

3.1.5. Стадий „M“ (прил.3)

При показателя стадий M, наблюдаваната връзка с изследваните групи е статистически значима при първи и при втори тумор, съответно при „първи тумор“ $p = 0,012$ и при „втори тумор“ $p < 0,001$. При множествените за „първи тумор“, болните от категория „x“ са 83,9%, а при солитарните този процент е 66,1. При „втори тумор“ съществени различия в честотите се наблюдават при категория „0“, съответно солитарни – 4,4%, множествени – 17,7%.

3.1.6. Стадий на злокачественото заболяване(прил. 3)

При стадия на тумора не се наблюдава значима връзка с групата, при „първи тумор“ $p=0,291$, при „втори тумор“ $p=0,095$. Наблюдава се, че по отношение на категория „първи тумор“ 46,9% от туморите в групата с множествени тумори са в I и II стадий, докато при солитарните този процент е 32,2%. По отношение на „втори тумор“ разликата е по-голяма – 61,1% от туморите в групата на множествените са в I – II стадий спрямо 32,2% при солитарните.

3.1.7. Радикална/палиативна операция(прил. 3)

Видът на операцията (радикална/палиативна) при „първи тумор“ не зависи от изследваните групи ($p=0,141$). При множествените тумори е постигната радикална оперативна намеса в 80,6%, а при солитарните – в 80,5%. Неоперирани при солитарните случаи са 29(7,5%), а при множествените – 5(8,1%). При „втори тумор“ връзката е статистически значима ($p<0,001$). В категорията „палиативна“ делът при солитарните е 11,3%, докато при множествените този процент е по-нисък и е 3,2%. Радикална оперативна намеса по отношение на „втори тумор“ е постигната при 75,8% спрямо 80,5% при солитарните лезии. При „втори тумор“ делът на неоперирани е по-висок - 11,3% спрямо 7,5% от солитарните лезии. По отношение на „трети“ и „четвърти“ тумор в отделните случаи(8) са извършени само радикални намеси.

3.2. Сравнителен анализ – солитарни/синхронни

Разпределенията при този сравнителен анализ са показани в приложение 4.

3.2.1 Хистологичен тип на тумора(прил.4)

По отношение на хистологичния тип на туморите не се установяват статистически значими връзки при сравненията по категориите „първи

тумор“ и „втори тумор“. При „първи тумор“ 100% от лезиите са аденокарцином, а при „втори тумор“ аденокарциномът съставлява 83,3% от лезиите. При солитарните лезии аденокарциномът съставлява 98,2%.

3.2.2. Степен на диференциация(прил.4)

По отношение на категория „степен на диференциация на първи тумор“ не се наблюдават статистически значими различия в двете групи. Най-често срещаният тип е „умеренодиференциран“ – 70,8% в групата на синхронните и 63% от солитарните тумори.

3.2.3 Стадий „Т“ (прил.4)

По отношение на „стадий Т“ на тумора се наблюдава статистически значима разлика между групата на солитарните тумори и групата на множествените в категория „първи тумор“. 25% от случаите в синхронната група са били с Т4, а 12,9% са с Т4 в солитарната група.

3.2.4. Стадий „N“ (прил.4)

При сравнение по „стадий N“ и категория „първи тумор“ не се установяват статистически значими разлики. N0 се среща при 25% от синхронните и 21,1% от солитарните тумори, N1 – при 29,2% и 20,6% респективно, а N2 – 8,3% и 14,4% респективно. Прави впечатление, че 33,3% от синхронните и 25,4% от солитарните са с Nx. При сравнение по категория „втори тумор“ се установява, че с “Nx” са 45,8% от синхронните и 25,4% от солитарните тумори. При „втори тумор“ с метастази в лимфните възли са 16,7% от синхронните и 35,5% от солитарните тумори. Стадият “N” не е определен при 16,7% и 18% съответно.

3.2.5. Стадий „M“ (прил.4)

При сравнение по „стадий M“ и категория „първи тумор“ и „втори тумор“ не се установяват статистически значими разлики. С доказани

далечни метастази са били 12,6% от солитарните и 8,3% от синхронните тумори и в двете категории.

3.2.6. Стадий на злокачественото заболяване(прил.4)

По отношение на стадия на „първи тумор“ не се установяват статистически значими различия между солитарната и синхронната група. В първи стадий няма синхронни тумори, а солитарните са 13,1%. Във втори стадий са 40% от синхронните и 19,1% от солитарните, в трети – 46,7% и 47% респективно, а в четвърти – 13,3% и 20,8% респективно. В категория „втори тумор“ са стадиранни само 8 тумора от синхронната група.

3.2.7. Радикална/палиативна операция(прил.4)

Радикална оперативна намеса е постигната при 83,3% от синхронните случаи за „първи тумор“ и 80,5% от солитарните тумори. При солитарните тумори в 11,3% е извършена палиативна операция, а при синхронните не е извършвана такава и тази разлика е статистически значима($p=0,001$). По отношение на „втори тумор“ от синхронните тумори радикална намеса е постигната в 62,5%, а при солитарните – в 80,5%.

3.3. Сравнителен анализ – солитарни/метахронни

Разпределенията при този сравнителен анализ са представени в приложение 5.

При сравнението на локализациите на колоректалните лезии от „първи тумор“ и солитарните КРК не се установяват статистически значими различия. И в двете групи най-честата локализация е ректумът – 31,6% от лезиите в метахронната група и 45,5% от солитарните тумори. Следващата по честота локализация за солитарните тумори е сигмата, а за туморите в метахронната група – сигма и цекум(15,8%). 34,2% от метахронните лезии са с дясна локализация, а при солитарните – 24%.

3.3.1 Хистологичен тип на тумора(прил.5)

По отношение на хистологичния тип и категория „първи тумор“ не са установени статистически значими различия. 94,7% от групата на метакронните и 98,2% от солитарните лезии са аденокарциноми.

3.3.2. Степен на диференциация(прил.5)

При сравнение по категория „степен на диференциация“ (само за „първи тумор“) не са установени статистически значими различия. Превалира умереннодиференцираният карцином – 63% от солитарните и 76,3% от метакронните тумори.

3.3.3. Стадий „Т“ на тумора(прил.5)

По отношение на „стадий Т“ на „първи тумор“ се установява, че с Т1 са 15,8% от метакронните лезии и 4,1% от солитарните, което е статистически значима разлика. Прави впечатление големият дял на лезии с Т3 в групата на солитарните тумори(48,3%). Лезиите от метакронната група превалират и в категория Т4(26,3% спрямо 12,9%).

3.3.4. Стадий „N“ (прил.5)

При категория “стадий N на първи тумор” е установена статистически значима разлика($p=0,008$). С N1 са 10,5% от метакронните лезии и 20,6% от солитарните. С N2 са 7,9% от метакронните и 14,4% от солитарните. „Nx“ се среща в 52,6% от метакронните лезии и 25,4% от солитарните.

3.3.5. Стадий „M“ (прил.5)

При сравнение по категория „M“ на „първи тумор“ се установява статистически значима разлика. С доказани далечни метастази са били 2,6% от метакронните лезии, а при солитарните - 12,6%. Освен това и по отношение на „втори тумор“ се наблюдава също по-висок дял на солитарни тумори с метастази в лимфните възли(35,5% спрямо 13,1%).

3.3.6. Стадий на злокачественото заболяване(прил.5)

В първи стадий са 35,3% от метхронните лезии и 13,1% от солитарните. Разликата не е статистически значима. В четвърти стадий са 5,9% от метахронните и 20,8% от солитарните. И тук разликата не достига статистическа значимост($p=0,065$). По-отношение на променливата „втори тумор“ се вижда, че в ранен стадий са 60% от лезиите в метахронната група и 32,2% от солитарните тумори.

3.3.7. Радикална/палиативна операция(прил.5)

Радикална оперативна намеса е постигната при 78,9% от метахронните лезии(за първи тумор) и 80,5% от солитарните. Няма статистически значими различия. По отношение на оперативните намеси за “втори тумор“ при метахронните случаи е постигната радикална намеса в 84,2%, а при солитарните – 80,5%. Статистически значима разлика е установена по показател „палиативна намеса“ – при метхронната група няма извършени палиативни намеси, а при солиатрните такива операции са направени при 11,3%. Ако приемем двете орхиектомии по повод простатен карцином в метахронната група за палиативни операции, то тогава делът на палиативни операции в метахронната група за „втори тумор“ е 5,2%.

3.4. Сравнителен анализ синхронни/метахронни

Разпределенията при този сравнителен анализ са представени в приложение 6.

Обобщаващите статистически характеристики по групи синхронни/метахронни на количествените променливи и резултатите от тестовите при сравняването на двете групи са представени на таблица 3.

Таблица 3. Обобщаващи статистически характеристики на изследваните количествени променливи и ниво на значимост (p-value).

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Percentiles		p
								25th	75th	
Възраст	Синхронни	24	65,29	9,37	65,50	45,00	80,00	56,50	75,00	0,275
	Метахронни	38	67,97	9,31	70,50	51,00	83,00	59,75	75,25	
Hb (хемоглобин)	Синхронни	24	125,33	20,37	123,00	83,00	166,00	109,00	142,00	0,418
	Метахронни	38	120,66	22,94	124,50	80,00	163,00	103,00	138,25	
WBC (левкоцити)	Синхронни	24	11,35	12,73	8,75	2,40	68,80	6,22	11,73	0,264
	Метахронни	38	8,92	3,07	8,30	3,90	15,90	6,65	11,08	
Thg (тромбоцити)	Синхронни	24	282,71	97,66	280,50	145,00	518,00	208,00	334,25	0,038
	Метахронни	38	341,55	111,13	319,00	197,00	635,00	258,00	393,50	
СУЕ (скорост на утаяване на еритроцитите)	Синхронни	19	35,96	27,49	28,00	5,00	85,00	16,00	65,00	0,597
	Метахронни	26	31,65	26,28	24,00	4,00	95,00	10,00	48,50	
Fb (фибриноген)	Синхронни	19	5,27	1,51	4,85	3,56	7,80	3,82	7,15	0,241
	Метахронни	30	4,74	1,50	4,31	2,58	8,90	3,59	5,83	
СА 19-9	Синхронни	15	47,41	123,69	10,35	0,00	490,50	3,90	25,95	0,809
	Метахронни	28	21,85	38,89	10,96	0,00	194,87	4,83	20,22	
СЕА	Синхронни	16	6,15	7,51	3,68	1,00	29,63	1,97	5,93	0,069
	Метахронни	27	9,39	24,15	1,99	0,50	98,67	1,00	4,50	
INR	Синхронни	22	1,12	0,17	1,07	0,89	1,55	1,04	1,20	0,283
	Метахронни	38	1,19	0,61	1,04	0,80	4,45	0,98	1,16	
Протромбиново време	Синхронни	21	14,27	2,08	13,90	10,70	19,70	13,00	15,55	0,145
	Метахронни	32	14,52	5,94	13,30	10,50	43,60	12,53	14,20	
Кръвна захар	Синхронни	24	6,14	2,21	5,40	3,90	12,50	4,81	6,50	0,806
	Метахронни	38	5,69	1,50	5,50	3,10	10,90	4,70	6,13	
Общ белтък	Синхронни	23	64,52	8,78	67,00	48,00	80,70	55,00	71,00	0,671
	Метахронни	33	63,32	11,24	64,00	41,00	81,00	53,00	72,85	
Албумин	Синхронни	18	36,25	6,32	37,17	24,00	45,00	30,75	41,25	0,479
	Метахронни	32	34,78	7,32	35,30	16,00	47,20	29,53	40,93	
Времеви интервал между туморите в месеци	Синхронни	24	1,08	1,97	0,00	0,00	5,00	0,00	0,93	<0,001
	Метахронни	38	90,13	86,59	57,50	7,00	261,00	15,00	172,25	
Болничен престой в дни	Синхронни	24	19,96	8,99	18,00	3,00	41,00	14,25	25,25	<0,001
	Метахронни	38	33,84	13,88	31,00	12,00	74,00	25,00	40,25	

Статистически значими различия се наблюдават при нивата на тромбоцитите ($p=0,038$), времеви интервал между туморите ($p<0,001$) и болничния престой ($p<0,001$).

При сравнението на двете групи по категории като ИНЗД, ИЗЗД, холецистектомия в миналото, апендектомия в миналото не са установени статистически значими различия.

3.4.1. Хистологичен тип (прил.б)

Хистологичният тип на „първи тумор“ е аденокарцином в 94,7% от метакронните и 100% от синхронните лезии. При разпределението по „втори тумор“ има по-голямо разнообразие, породено от по-големия брой екстраколични тумори.

3.4.2. Образни данни за далечни метастази (прил.б)

Образни данни за далечни метастази е имало в 12,5% от синхронните и 10,5% от метакронните случаи.

3.4.3. Стадий „Т“ (прил.б)

При сравнението по „стадий Т на първи тумор“ се установява, че в първи стадий няма случаи на синхронни лезии, а случаите с метакронни са 15,8%. Разликата не е статистически значима. Сравнението в категория „втори тумор“ установява статистически значима разлика по отношение на „стадий Т“ на тумора($p=0,012$). В първи стадий са 29,2% от синхронните случаи и 7,9% от метакронните. За стадий Т2,3,4 метакронните случаи са с по-голяма пропорция.

3.4.4. Стадий „N“ (прил.б)

Метастази в лимфните възли са установявани по-често при случаите на синхронни лезии(първи тумор) – 37,5% спрямо 18,4% при метакронните случаи. Разликата не е статистически значима. Най-голяма пропорция имат случаите с Nx и в двете групи – 33,3% за синхронните и 52,6% за метакронните. В категория „втори тумор“ няма съществени различия по отношение на „стадий N“. С метастази в лимфните възли са 16,7% от синхронните тумори и 13,1% от лезиите в метакронната група.

3.4.5 Стадий „М“ (прил.б)

Доказани далечни метастази(при първи тумор) са имали 8,3% от синхронните случаи и 2,6% от метахронните като разликата не е статистически значима. По отношение на доказани далечни метастази на „втори тумор“ се установява, че тези случаи при синхронните лезии са в 8,3%, а при метахронните са в 2,6%. Пациенти с патологоанатомичен стадий „M0“ в синхронната група няма, но при тях пропорцията на лезиите с “Mx” е 75%.

3.4.6. Стадий на злокачественото заболяване(прил.б)

По отношение на стадия на „първи тумор“, въпреки че в първи стадий няма синхронни лезии, а метахронните са 35,3%, не е установена статистическа значимост. Сравнението по „стадий на втори тумор“ не установява статистически значими разлики. В първи стадий са били 37,5% от синхронните лезии и 20% от метахронните случаи. При сравнение по стадий за всички тумори в двете групи се оказва, че в първи стадий са 29,6% от метахронните и 12,5% от синхронните. Във втори стадий са 25,9% от метахронните и 33,3% от синхронните. В трети стадий са 37% от метахронните и 37,5% от синхронните, а в четвърти стадий са 7,4% от метахронните и 16,7% от синхронните.

3.4.7 Степен на диференциация(прил.б)

Умеренодиференцираният карцином е най-често срещаният хистологичен тип на „първи тумор“ и при двете групи – 77,3% за синхронните и 78,4% за метахронните. За степента на диференциация на „втори тумор“ се установява подобна пропорция, но вискодиференцирана лезия се среща в 30% от синхронните и 16,1% от метахронните, а нискодиференцирана лезия се среща в 10% от синхронните и 19,4% от метахронните. Разликата не е статистически значима.

3.4.8 Брой аденоми при операцията или операцията за първия дебелочревен тумор (прил.б)

45,8% от случаите на синхронни тумори са имали аденоми както и 44,7% от случаите на метакронни тумори при операцията за първия дебелочревен тумор или операцията за дебелочревния тумор.

3.4.9 Радикална/палиативна операция(прил.б)

По отношение на „първи тумор“ радикална намеса е постигната при 83,3% от синхронните и 78,9% от метакронните лезии. Палиативна намеса при синхронните лезии не е правена, а при метакронните такава намеса е правена при 15,8%. При категория „втори тумор“ радикална намеса е постигната при 62,5% от синхронните, а при метакронните – в 84,2%. Тук обаче има значителен процент неоперирани болни в синхронната група – 25%.

3.4.10. Диагностициране

Начинът на диагностициране на колоректалните тумори в „първи тумор“ е основно чрез колоноскопия и при двете групи(75% за синхронната и 81,6% за метакронната група). На иригография са диагностицирани 4,2% от синхронните и 10,5% от метакронните случаи на КРК.

3.4.11. Следоперативни усложнения(прил.б)

При следоперативните усложнения не се наблюдават съществени различия между двете групи.

3.4.12. Планова/спешна операция(прил.б)

При 70,8% от синхронните случаи е направена планова операция за „първи тумор“, а при метакронните – в 80,6%. Спешна операция е направена в 16,7% от синхронните и 7,9% от метакронните случаи за „първи тумор“. Тези различия не са статистически значими. Планова операция за „втори тумор“ е направена в 66,7% от синхронните лезии и 94,7% от метакронните, а спешна при 8,3% и 2,6% съответно. Разликите са

статистически значими($p=0,012$), но има значителен процент неоперирани в синхронната група(25%).

3.4.13. Химиотерапия след хронологично първия тумор (прил.6)

Данни за проведена химиотерапия след първия диагностициран тумор има при 23,7% от метахронната група и 8,3% от синхронната.

3.4.14. Кръвнотрупова принадлежност (прил.6)

По отношение на кръвнотруповото разпределение не се наблюдават значителни различия.

3.4.15. Синхронна резекция (прил.6)

Синхронна резекция е извършена при 45,8% от случаите на синхронни първични лезии.

3.4.16. Дясна/лява локализация на тумора(туморите) в дебелото черво (прил.6)

Дясна локализация на дебелочревните тумори са имали 20,8% от случаите на синхронни лезии и 23,7% от случаите на метахронни лезии. Лява локализация са имали 62,5% и 55,3% съответно, а 16,7% и 21,1% съответно са имали и лява и дясна локализация на туморите.

3.4.17. Тотална/частична колоноскопия при диагностициране на първия дебелочревен тумор (прил.6)

Тотална колоноскопия е постигната при 58,3% от случаите на синхронни лезии и при 21,1% от случаите на метахронни лезии при диагностицирането на първия(хронологично) дебелочревен тумор или дебелочревния тумор при пациентите с дебелочревен тумор и екстраколични тумори. Разликата е статистически значима($p=0,011$).

4. Анализ на туморите

4.1. Общо тумори

4.1.1. Групи – множествени/солитарни

В групата на пациентите с множествени тумори са установени 132 първичн тумора с 10 различни локализации в колона и 13 екстраколични локализации. Направен е сравнителен анализ между тези тумори и случаите на солитарните колоректални тумори по общи за двете групи характеристики.

Таблица 4. Разпределение на туморите по T на тумора и група множествени/солитарни

T на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	11 (8,3)	70 (18)	81 (15,5)	<0,001
1	18 (13,6)	16 (4,1)	34 (6,5)	
2	28 (21,2)	60 (15,4)	88 (16,9)	
3	42 (31,8)	188 (48,3)	230 (44,1)	
4	26 (19,7)	50 (12,9)	76 (14,6)	
x	7 (5,3)	5 (1,3)	12 (2,3)	
Общо	132 (100)	389 (100)	521 (100)	

Установява се, че в стадий „T1“ са 13,6% от множествените спрямо 4,1% от солитарните тумори. Разликата е статистически значима и е показателна за по-голям дял на тумори с T1 в групата на множествените тумори. Вижда се, че делът на множествените е по-голям и при лезиите с „T4“ – 19,7% спрямо 12,9%, но тази разлика не достига статистическа значимост.

Таблица 5. Разпределение на туморите по N на тумора и група множествени/солитарни

N на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	17 (12,9)	70 (18)	87 (16,7)	0,004
0	30 (22,7)	82 (21,1)	112 (21,5)	
1	19 (14,4)	80 (20,6)	99 (19)	
2	10 (7,6)	58 (14,9)	68 (13,1)	
x	56 (42,4)	99 (25,4)	155 (29,8)	
Общо	132 (100)	389 (100)	521 (100)	

При сравнение по стадий “N” също се установява статистически значима разлика. Тази разлика се дължи в най-висока степен на това, че делът на случаите с “Nx” е 42,4% при множествените и 25,4% при солитарните тумори. Разликата по отношение на лезии с “N2” също е значима.

Таблица 6. Разпределение на туморите по M на тумора и група
множествени/солитарни

M на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	16 (12,1)	66 (17)	82 (15,7)	0,002
0	15 (11,4)	17 (4,4)	32 (6,1)	
1	7 (5,3)	49 (12,6)	56 (10,7)	
x	94 (71,2)	257 (66,1)	351 (67,4)	
Общо	132 (100)	389 (100)	521 (100)	

При сравнението по стадий „M“ се установява статистически значима разлика при стадий „M0“. Без далечни метастази са били 11,4% от множествените тумори, а при солитарните те са 4,4%. С доказана далечна метастаза са 5,3% от множествените и 12,6% от солитарните тумори.

Таблица 7. Разпределение на туморите по степен на диференциация на
тумора и група множествени/солитарни

Степен на диференциация(G)	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,4)	0,446
високодиференциран	18 (15,3)	34 (9,9)	52 (11,2)	
умеренодиференциран	82 (69,5)	245 (71)	327 (70,6)	
нискодиференциран	16 (13,6)	59 (17,1)	75 (16,2)	
недиференциран	2 (1,7)	5 (1,4)	7 (1,5)	
Общо	118 (100)	345 (100)	463 (100)	

Високодиференциран карцином се среща при 15,3% от множествените тумори и 9,9% от солитарните, а нискодиференциран – при 13,6% и 17,1% съответно. Преобладават умеренодиференцираните лезии и в двете групи.

Радикална оперативна намеса е постигната при 78,8% от множествените тумори и 80,5% от солитарните. Палиативна намеса е проведена при 6,8% от множествените и 11,3% от солитарните. Тази разлика достига статистическа значимост (p=0,003). Процентът на палиативните операции при множествените се увеличава до 8,3%, ако се прибавят и двата случая на орхиектомия по повод простатен карцином. Третият случай на орхиектомия е по повод семином.

4.1.2. Групи – синхронни/солитарни

Установени са 54 синхронни тумора и са сравнени с групата на солитарните тумори.

Аденокарциноми са 92,6% от синхронните и 98,2% от солитарните тумори.

Таблица 8. Разпределение на туморите по T на тумора и група синхронни/солитарни

T на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	5 (9,3)	70 (18)	75 (16,9)	<0,001
1	9 (16,7)	16 (4,1)	25 (5,6)	
2	8 (14,8)	60 (15,4)	68 (15,3)	
3	16 (29,6)	188 (48,3)	204 (46)	
4	10 (18,5)	50 (12,9)	60 (13,5)	
x	6 (11,1)	5 (1,3)	11 (2,5)	
Общо	54 (100)	389 (100)	443 (100)	

При сравнението по стадий „T“ статистически значимата разлика се дължи в най-голяма степен на различията в категория „Tx“, в която са 11,1% от синхронните и 1,3% от солитарните тумори. Освен това в стадий „T1“ са 16,7% от синхронните, а при солитарните този дял е 4,1%. В стадий „T4“ са 18,5% от синхронните и 12,9% от солитарните тумори. Преобладават лезиите в стадий „T3“ – близо 30% от множествените и 48,3% от солитарните.

Таблица 9. Разпределение на туморите по N на тумора и група синхронни/солитарни

N на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	5 (9,3)	70 (18)	75 (16,9)	0,193
0	11 (20,4)	82 (21,1)	93 (21)	
1	11 (20,4)	80 (20,6)	91 (20,5)	
2	5 (9,3)	58 (14,9)	63 (14,3)	
x	22 (40,7)	99 (25,4)	121 (27,3)	
Общо	54 (100)	389 (100)	443 (100)	

При сравнение по стадий „N“ не се установяват статистически значими различия. Метастази в лимфните възли са имали 29,7% от синхронните и 35,5% от солитарните тумори. С „Nx“ са 40,7% от синхронните и 25,4% от солитарните тумори.

Таблица 10. Разпределение на туморите по М на тумора и група синхронни/солитарни

М на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	5 (9,3)	66 (17)	71 (16)	0,239
0	1 (1,9)	17 (4,4)	18 (4,1)	
1	5 (9,3)	49 (12,6)	54 (12,2)	
х	43 (79,6)	257 (66,1)	300 (67,7)	
Общо	54 (100)	389 (100)	443 (100)	

9,3% от синхронните и 12,6% от солитарните тумори са били с доказани далечни метастази.

Таблица 11. Разпределение на туморите по степен на диференциация на тумора и група синхронни/солитарни

Степен на диференциация(G)	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0,187
високодиференциран	10 (20,8)	34 (9,9)	44 (11,2)	
умеренодиференциран	32 (66,7)	245 (71)	277 (70,5)	
нискодиференциран	6 (12,5)	59 (17,1)	65 (16,5)	
недиференциран	0 (0)	5 (1,4)	5 (1,3)	
Общо	48 (100)	345 (100)	393 (100)	

Високодиференциран карцином се среща при 20,8% от синхронните и 9,9% от солитарните лезии, а нискодиференциран – при 12,5% и 17,1% съответно. Преобладава умеренодиференцираният тип.

Таблица 12. Разпределение на туморите по радикална/палиативна операция на тумора и група синхронни/солитарни

Радикална/палиативна операция	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
радикална	41 (75,9)	313 (80,5)	354 (79,9)	<0,001
палиативна	2 (3,7)	44 (11,3)	46 (10,4)	
експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)	
неопериран	9 (16,7)	29 (7,5)	38 (8,6)	
нерадикална	2 (3,7)	0 (0)	2 (0,5)	
Общо	54 (100)	389 (100)	443 (100)	

Радикална оперативна намеса е постигната при 75,9% от синхронните и 80,5% от солитарните лезии. Статистически значима разлика е установена при сравнението по категория „палиативна операция“. На такава операция са подложени 3,7% от синхронните и 11,3% от

солитарните тумори. Неоперирани са 16,7% от синхронните и 7,5% от солитарните лезии.

4.1.3. Групи – метахронни/солитарни

Установени са 78 първични злокачествени тумори с 9 локализации в дебелото черво и 11 екстраколични локализации в групата от пациенти с метахронни тумори.

Аденокарциноми са 82,1% от лезиите в метахронната група и 98,2% от солитарните тумори.

Таблица 13. Разпределение на туморите по T на тумора и група метахронни/солитарни

T на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	6 (7,7)	70 (18)	76 (16,3)	0,001
1	9 (11,5)	16 (4,1)	25 (5,4)	
2	20 (25,6)	60 (15,4)	80 (17,1)	
3	26 (33,3)	188 (48,3)	214 (45,8)	
4	16 (20,5)	50 (12,9)	66 (14,1)	
x	1 (1,3)	5 (1,3)	6 (1,3)	
Общо	78 (100)	389 (100)	467 (100)	

В стадий „T1“ са 11,5% от туморите в метахронната група, а при солитарните лезии този дял е 4,1%, което е статистически значима разлика. В стадий T1-2 са 37,1% от туморите в метахронната група и 19,5% от солитарните тумори. В стадий T4 се установява по-голям дял на тумори от метахронната група (20,5% спрямо 12,9%). И в двете групи преобладават лезии с T3.

Таблица 14. Разпределение на туморите по N на тумора и група метахронни/солитарни

N на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	12 (15,4)	70 (18)	82 (17,6)	0,009
0	19 (24,4)	82 (21,1)	101 (21,6)	
1	8 (10,3)	80 (20,6)	88 (18,8)	
2	5 (6,4)	58 (14,9)	63 (13,5)	
x	34 (43,6)	99 (25,4)	133 (28,5)	
Общо	78 (100)	389 (100)	467 (100)	

С метастази в лимфните възли са 16,7% от туморите в метахронната група и 35% от солитарните лезии. Разликата е статистически значима.

Таблица 15. Разпределение на туморите по М на тумора и група
метахронни/солитарни

М на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	11 (14,1)	66 (17)	77 (16,5)	<0,001
0	14 (17,9)	17 (4,4)	31 (6,6)	
1	2 (2,6)	49 (12,6)	51 (10,9)	
x	51 (65,4)	257 (66,1)	308 (66)	
Общо	78 (100)	389 (100)	467 (100)	

С доказани далечни метастази са 2,6% от туморите в метахронната група и 12,6% от солитарните тумори, а без далечни метастази са 17,9% и 4,4% съответно. Разликите са статистически значими.

Таблица 16. Разпределение на туморите по степен на диференциация на
тумора и група метахронни/солитарни

Степен на диференциация(G)	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0,825
високодиференциран	8 (11,4)	34 (9,9)	42 (10,1)	
умеренодиференциран	50 (71,4)	245 (71)	295 (71,1)	
нискодиференциран	10 (14,3)	59 (17,1)	69 (16,6)	
недиференциран	2 (2,9)	5 (1,4)	7 (1,7)	
Общо	70 (100)	345 (100)	415 (100)	

Няма съществени различия по отношение на степента на диференциация на карцинома. Преобладават умеренодиференцираните лезии и в двете групи.

Радикална оперативна намеса е постигната при 80,8% от туморите в метахронната група и 80,5% от солитарните лезии.

4.2. Дебелочревни тумори

Тук е направен сравнителен анализ на колоректалните тумори от групата на пациентите с множествени тумори и туморите от групата на пациентите със солитарни колоректални първични злокачествени лезии.

4.2.1. Групи – множествени/солитарни

Таблица 17. Разпределение на туморите по вид на карцинома и група множествени/солитарни

Вид карцином	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
аденокарцином	99 (97,1)	381 (98,2)	480 (98)
плоскоклетъчен	2 (2)	3 (0,8)	5 (1)
недиференциран	1 (1)	0 (0)	1 (0,2)
крибриформен комедо тип	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
невроендокринен	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,4)
базалоиден, клоакогенен	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)

Аденокарциномът се среща при 97,1% от множествените и 98,2% от солитарните колоректални лезии.

Таблица 18. Разпределение на туморите по локализация на тумора и група множествени/солитарни

Локализация на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
цекум	9 (8,8)	26 (6,7)	35 (7,1)
възходящ колон	7 (6,9)	24 (6,2)	31 (6,3)
дясна флексура на колона	3 (2,9)	26 (6,7)	29 (5,9)
трансверзален колон	14 (13,7)	17 (4,4)	31 (6,3)
лява флексура на колона	8 (7,8)	18 (4,6)	26 (5,3)
низходящ колон	4 (3,9)	12 (3,1)	16 (3,3)
сигма	19 (18,6)	63 (16,2)	82 (16,7)
ректосигмоидален преход	3 (2,9)	22 (5,7)	25 (5,1)
ректум	34 (33,3)	177 (45,6)	211 (43,1)
анус	1 (1)	3 (0,8)	4 (0,8)
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)

В десния колон са локализиращи 32,3% от множествените тумори, а при солитарните 24% са с дясна локализация. И в двете групи преобладава лява локализация на процеса в колона. В ректум-сигма са локализиращи

54,8% от множествените и 67.5% от солитарните колоректални първични лезии. Най-честата локализация и при двете групи е ректумът – 33,3% от множествените и 45,6% от солитарните тумори.

Таблица 19. Разпределение на туморите по T на тумора и група
множествени/солитарни

T на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	3 (2,9)	70 (18)	73 (14,9)	<0,001
1	13 (12,7)	16 (4,1)	29 (5,9)	
2	22 (21,6)	60 (15,5)	82 (16,7)	
3	35 (34,3)	187 (48,2)	222 (45,3)	
4	23 (22,5)	50 (12,9)	73 (14,9)	
x	6 (5,9)	5 (1,3)	11 (2,2)	
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)	

Установената статистическа значимост се дължи в най-голяма степен на различията по отношение на броя тумори, за които няма патологоанатомично стадиране. Те са 2,9% при множествените и 18% при солитарните колоректални тумори. Стадий „T1“ се среща при 12,7% от множествените и 4,1% от солитарните лезии, а стадий „T4“ – при 22,5% от множествените и 12,9% от солитарните. С T1-2 са 34,3% от колоректалните тумори на пациентите с множествени тумори, а при солитарните колоректални лезии с T1-2 са 19,6%.

Таблица 20. Разпределение на туморите по N на тумора и група
множествени/солитарни

N на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	4 (3,9)	70 (18)	74 (15,1)	<0,001
0	26 (25,5)	82 (21,1)	108 (22)	
1	17 (16,7)	79 (20,4)	96 (19,6)	
2	9 (8,8)	58 (14,9)	67 (13,7)	
x	46 (45,1)	99 (25,5)	145 (29,6)	
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)	

Тук установената статистическа значимост е в категория „неопределен“ т.е. това са тумори, за които не е установен запис за статуса на лимфните възли на патологоанатомично стадиране или не са оперирани в клиниката. При множествените техният дял е 3,9%, а при солитарните – 18%. Метастази в лимфните възли са имали 25,5% от множествените и 35,3% от солитарните тумори. Най-голям дял и в двете групи има категорията „Nx“ – 45,1% от множествените и 25,5% от солитарните лезии.

Таблица 21. Разпределение на туморите по М на тумора и група
множествени/солитарни

М на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	Р
Неопределен	4 (3,9)	66 (17)	70 (14,3)	0,001
0	7 (6,9)	17 (4,4)	24 (4,9)	
1	6 (5,9)	49 (12,6)	55 (11,2)	
x	85 (83,3)	256 (66)	341 (69,6)	
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)	

С доказани далечни метастази са били 5,9% от множествените и 12,6% от солитарните лезии. С патологоанатомично стадиране „Mx“ са 83,3% от множествените и 66% от солитарните лезии. Стадият „M“ не е отбелязан патологоанатомично при 3,9% от множествените и 17% от солитарните колоректални тумори. На тази разлика се дължи установената статистическа значимост. В тази група(неопределен) влизат и неоперирани, но диагностицирани в клиниката случаи.

Таблица 22. Разпределение на туморите по стадий на тумора и
група множествени/солитарни

Стадий на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	Р
1	11 (21,6)	31 (13,2)	42 (14,7)	0,082
2	15 (29,4)	45 (19,1)	60 (21)	
3	19 (37,3)	111 (47,2)	130 (45,5)	
4	6 (11,8)	48 (20,4)	54 (18,9)	
Общо	51 (100)	235 (100)	286 (100)	

В разпределението по стадий на злокачествения процес не се установяват статистически значими различия. В ранен стадий са 51% от колоректалните тумори в групата с множествени такива и 32,3% от солитарните колоректални тумори. В първи стадий са 21,6% от множествените и 13,2% от солитарните, а в четвърти стадий са 11,8% и 20,4% съответно.

Таблица 23. Разпределение на туморите по степен на диференциация на
тумора и група множествени/солитарни

Степен на диференциация(G)	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	Р
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0,358
високодиференциран	14 (14,4)	34 (9,9)	48 (10,9)	
умеренодиференциран	72 (74,2)	245 (71,2)	317 (71,9)	
нискодиференциран	10 (10,3)	59 (17,2)	69 (15,6)	
недиференциран	1 (1)	4 (1,2)	5 (1,1)	
Общо	97 (100)	344 (100)	441 (100)	

И в двете групи преобладава умеренодиференцираният аденокарцином – 74,2% от колоректалните тумори в групата с множествени тумори и 71,2% от солитарните лезии. Високодиференцираният аденокарцином се среща по-често при множествените тумори(14,1% спрямо 9,9%), а нискодиференцираният аденокарцином е по-характерен за солитарните колоректални тумори(10,3% спрямо 17,2%).

Таблица 24. Разпределение на туморите по радикална/палиативна операция на тумора и група множествени/солитарни

Радикална/палиативна операция	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	Р
радикална	85 (83,3)	312 (80,4)	397 (81)	0,051
палиативна	8 (7,8)	44 (11,3)	52 (10,6)	
експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,6)	
неопериран	7 (6,9)	29 (7,5)	36 (7,3)	
нерадикална	2 (2)	0 (0)	2 (0,4)	
Общо	102 (100)	388 (100)	490 (100)	

Радикална оперативна намеса е извършена при 83,3% от колоректалните тумори в групата с множествени тумори и 80,4% от солитарните, а палиативна намеса – при 7,8% и 11,3% съответно.

4.2.2. Групи – синхронни/солитарни

Таблица 25. Разпределение на туморите по вид на карцинома и група синхронни/солитарни

Вид карцином	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
аденокарцином	46 (100)	381 (98,2)	427 (98,4)
плоскоклетъчен	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)
крибриформен комедо тип	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
невроендокринен	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
базалоиден, клоакогенен	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)

Аденокарциноми са 100% от колоректалните тумори в групата на синхронните тумори и 98,2% от солитарните колоректални тумори.

Таблица 26. Разпределение на туморите по локализация на тумора и група синхронни/солитарни

Локализация на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
цекум	1 (2,2)	26 (6,7)	27 (6,2)
възходящ колон	4 (8,7)	24 (6,2)	28 (6,5)
дясна флексура на колона	1 (2,2)	26 (6,7)	27 (6,2)
трансверзален колон	10 (21,7)	17 (4,4)	27 (6,2)
лява флексура на колона	3 (6,5)	18 (4,6)	21 (4,8)
низходящ колон	1 (2,2)	12 (3,1)	13 (3)
сигма	8 (17,4)	63 (16,2)	71 (16,4)
ректосигмоидален преход	1 (2,2)	22 (5,7)	23 (5,3)
ректум	16 (34,8)	177 (45,6)	193 (44,5)
анус	1 (2,2)	3 (0,8)	4 (0,9)
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)

С дясна локализация са 34,8% от колоректалните тумори в синхронната група и 24% от солитарните колоректални тумори. Най-честата локализация и в двете групи е ректумът(34,8 и 45,6% съответно). Значителна разлика се наблюдава по отношение на трансверзалния колон. 21,7% от лезиите в синхронната група са с такава локализация и тя е втората по-честота за цялата група, докато при солитарните лезии само 4,4% са локализиращи в напречния колон. При солитарните лезии на второ място по честота е сигмата – 16,2%. И в двете групи преобладава лявата локализация.

Таблица 27. Разпределение на туморите по стадий T на тумора и група синхронни/солитарни

T на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	2 (4,3)	70 (18)	72 (16,6)	<0,001
1	7 (15,2)	16 (4,1)	23 (5,3)	
2	7 (15,2)	60 (15,5)	67 (15,4)	
3	16 (34,8)	187 (48,2)	203 (46,8)	
4	9 (19,6)	50 (12,9)	59 (13,6)	
x	5 (10,9)	5 (1,3)	10 (2,3)	
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)	

В стадий T1 са 15,2% от колоректалните тумори в синхронната група и 4,1% от солитарните колоректални тумори. В стадий T4 са 19,6% от синхронните и 12,9% от солитарните тумори. При сравнението по останалите стадии няма съществени разлики. Установената статистическа значимост се дължи в по-голяма степен на различията в категория „неопределен“(4,3% от синхронните и 18% от солитарните лезии. В тези случаи влизат и неоперирани пациенти. В по-малка степен

статистическата значимост се дължи на различията в категория „Т1“. И в двете групи преобладават лезиите с Т3(34,8% от синхронните и 48,2% от солитарните тумори).

Таблица 28. Разпределение на туморите по стадий N на тумора и група синхронни/солитарни

N на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	2 (4,3)	70 (18)	72 (16,6)	0,106
0	11 (23,9)	82 (21,1)	93 (21,4)	
1	11 (23,9)	79 (20,4)	90 (20,7)	
2	4 (8,7)	58 (14,9)	62 (14,3)	
х	18 (39,1)	99 (25,5)	117 (27)	
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)	

Метастази в лимфните възли са имали 32,6% от колоректалните тумори в синхронната група и 35,3% от солитарните колоректални тумори. С „Nx“ са 39,1% от туморите в синхронната група и 25,5% от солитарните лезии. Не са установени статистически значими разлики.

Таблица 29. Разпределение на туморите по стадий M и група синхронни/солитарни

M на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	2 (4,3)	66 (17)	68 (15,7)	0,061
0	1 (2,2)	17 (4,4)	18 (4,1)	
1	4 (8,7)	49 (12,6)	53 (12,2)	
х	39 (84,8)	256 (66)	295 (68)	
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)	

С доказани далечни метастази са 8,7% от синхронната група и 12,6% от солитарната. И тук най-голям дял имат случаите с „Mx“ на патологонантомичното изследване(84,8% и 66% съответно).

Таблица 30. Разпределение на туморите по стадий на тумора и група синхронни/солитарни

Стадий на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
1	3 (12,5)	31 (13,2)	34 (13,1)	0,432
2	8 (33,3)	45 (19,1)	53 (20,5)	
3	9 (37,5)	111 (47,2)	120 (46,3)	
4	4 (16,7)	48 (20,4)	52 (20,1)	
Общо	24 (100)	235 (100)	259 (100)	

В ранен стадий са 45,8% от колоректалните тумори в синхронната група и 32,3% от солитарните колоректални лезии. Втори стадий се среща

по-често при синхронните тумори(33,3% спрямо 19,1%), а трети и четвърти – при солитарните. Не са установени статистически значими различия.

Таблица 31. Разпределение на туморите по степен на диференциация и група синхронни/солитарни

Степен на диференциация(G)	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0,171
високодиференциран	9 (20,9)	34 (9,9)	43 (11,1)	
умеренодиференциран	30 (69,8)	245 (71,2)	275 (71,1)	
нискодиференциран	4 (9,3)	59 (17,2)	63 (16,3)	
недиференциран	0 (0)	4 (1,2)	4 (1)	
Общо	43 (100)	344 (100)	387 (100)	

Преобладава умеренодиференцираният аденокарцином и в двете групи(69,8% в синхронната и 71,2% в солитарната група). Високодиференцирани лезии са 20,9% от колоректалните тумори в синхронната група, а в солитарната техният дял е 9,9%. Нискодиференцираните лезии се срещат по-рядко при синхронните лезии (9,4% спрямо 17,2% съответно). Установените различия не са статистически значими.

Таблица 32. Разпределение на туморите по радикална/палиативна операция на тумора и група синхронни/солитарни

Радикална/палиативна операция	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
радикална	38 (82,6)	312 (80,4)	350 (80,6)	<0,001
палиативна	1 (2,2)	44 (11,3)	45 (10,4)	
експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)	
неопериран	5 (10,9)	29 (7,5)	34 (7,8)	
нерадикална	2 (4,3)	0 (0)	2 (0,5)	
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)	

Радикална оперативна намеса е постигната при 82,6% случаите в синхронната група и 80,4% от солитарните колоректални лезии. Палиативна оперативна намеса е извършена при 2,2% от колоректалните тумори в синхронната група и 11,3% от солитарните колоректални лезии. Разликата е статистически значима.

4.2.3. Групи – метакронни/солитарни

Таблица 33. Разпределение на туморите по хистологичен тип и група метакронни/солитарни

Вид карцином	Метакронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
аденокарцином	53 (94,6)	381 (98,2)	434 (97,7)
плоскоклетъчен	2 (3,6)	3 (0,8)	5 (1,1)
недиференциран	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,2)
крибриформен комедо тип	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
невроендокринен	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
базалоиден, клоакогенен	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)

Аденокарциноми са 94,6% от колоректалните тумори в метакронната група и 98,2% от солитарните колоректални тумори.

Таблица 34. Разпределение на туморите по локализация и група метакронни/солитарни

Локализация на тумора	Метакронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
цекум	8 (14,3)	26 (6,7)	34 (7,7)
възходящ колон	3 (5,4)	24 (6,2)	27 (6,1)
дясна флексура на колона	2 (3,6)	26 (6,7)	28 (6,3)
трансверзален колон	4 (7,1)	17 (4,4)	21 (4,7)
лява флексура на колона	5 (8,9)	18 (4,6)	23 (5,2)
низходящ колон	3 (5,4)	12 (3,1)	15 (3,4)
сигма	11 (19,6)	63 (16,2)	74 (16,7)
ректосигмоидален преход	2 (3,6)	22 (5,7)	24 (5,4)
ректум	18 (32,1)	177 (45,6)	195 (43,9)
анус	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)

Най-често срещаната локализация е ректумът и в двете групи – 32,1% в метакронната група и 45,6% в солитарната. На второ място е сигмата и в двете групи (19,6% и 16,2% съответно). С дясна локализация са 30,4% от туморите в групата с метакронни лезии, а при солитарните делът с дясна локализация е 24%. Преобладава лявата локализация и при двете групи.

Таблица 35. Разпределение на туморите по стадий T и група
метахронни/солитарни

T на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	1 (1,8)	70 (18)	71 (16)	<0,001
1	6 (10,7)	16 (4,1)	22 (5)	
2	15 (26,8)	60 (15,5)	75 (16,9)	
3	19 (33,9)	187 (48,2)	206 (46,4)	
4	14 (25)	50 (12,9)	64 (14,4)	
x	1 (1,8)	5 (1,3)	6 (1,4)	
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)	

В стадий T1 са 10,7% от колоректалните тумори в метахронната група и 4,1% от солитарните колоректални тумори. В стадий T4 също случаите от метахронната група са повече (25% спрямо 12,9%). Установената статистическа значимост се дължи в най-висока степен на различията в категория „неопределен“.

Таблица 36. Разпределение на туморите по стадий N и група
метахронни/солитарни

N на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	2 (3,6)	70 (18)	72 (16,2)	0,001
0	15 (26,8)	82 (21,1)	97 (21,8)	
1	6 (10,7)	79 (20,4)	85 (19,1)	
2	5 (8,9)	58 (14,9)	63 (14,2)	
x	28 (50)	99 (25,5)	127 (28,6)	
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)	

Метастази в лимфните възли са имали 19,6% от колоректалните тумори в групата с метахронни лезии и 35,3% от солитарните колоректални тумори. С „Nx” са 50% от туморите в метахронната група и 25,5% от солитарните лезии. Установената значима разлика се дължи на различията по категория „неопределен“.

Таблица 37. Разпределение на туморите по стадий M и група
метахронни/солитарни

M на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	2 (3,6)	66 (17)	68 (15,3)	0,002
0	6 (10,7)	17 (4,4)	23 (5,2)	
1	2 (3,6)	49 (12,6)	51 (11,5)	
x	46 (82,1)	256 (66)	302 (68)	
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)	

Доказани далечни метастази са имали 3,6% от туморите в метакронната група и 12,6% от солитарните тумори. Установената статистическа значимост обаче се дължи в най-висока степен на различията в категория „неопределен“.

Таблица 38. Разпределение на туморите по стадий на тумора и група метакронни/солитарни

Стадий на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
1	8 (29,6)	31 (13,2)	39 (14,9)	0,054
2	7 (25,9)	45 (19,1)	52 (19,8)	
3	10 (37)	111 (47,2)	121 (46,2)	
4	2 (7,4)	48 (20,4)	50 (19,1)	
Общо	27 (100)	235 (100)	262 (100)	

По отношение на стадия на злокачественото заболяване няма установени статистически значими различия. В ранен стадий са 55,5% от колоректалните тумори в метакронната група и 32,3% от солитарните колоректалнитумори. Най-големи са различията по отношение на първи и четвърти стадий. В първи стадий са 29,6% от метакронната група и 13,2% от солитарната, а в четвърти стадий – 7,4% и 20,4% съответно.

Таблица 39. Разпределение на туморите по степен на диференциация и група метакронни/солитарни

Степен на диференциация(G)	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
Неопределен	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0,767
високодиференциран	5 (9,3)	34 (9,9)	39 (9,8)	
умеренодиференциран	42 (77,8)	245 (71,2)	287 (72,1)	
нискодиференциран	6 (11,1)	59 (17,2)	65 (16,3)	
недиференциран	1 (1,9)	4 (1,2)	5 (1,3)	
Общо	54 (100)	344 (100)	398 (100)	

Няма съществени различия между двете групи по отношение на степента на диференциация на карцинома. Само в категория „нискодиференциран“ туморите от метакронната група съставляват 11,1%, а в солитарната техният дял е 17,2%. Преобладава умеренодиференцираният карцином и в двете групи(77,8% и 71,2% съответно). Нискодиференцираните лезии са по-характерни за солитарните колоректални тумори отколкото за колоректалните тумори в метакронната група(17,2% спрямо 11,1%).

Таблица 40. Разпределение на туморите по радикална/палиативна операция и група метахронни/солитарни

Радикална/палиативна операция	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	Р
радикална	47 (83,9)	312 (80,4)	359 (80,9)	0,652
палиативна	7 (12,5)	44 (11,3)	51 (11,5)	
експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)	
неопериран	2 (3,6)	29 (7,5)	31 (7)	
Общо	56 (100)	388 (100)	444 (100)	

Радикална оперативна намеса е постигната при 83,9% от колоректалните тумори в метахронната група и 80,4% от солитарните колоректални тумори. Почти еднакъв е дялът на случаите с палиативна операция в двете групи(12,5% и 11,3%).

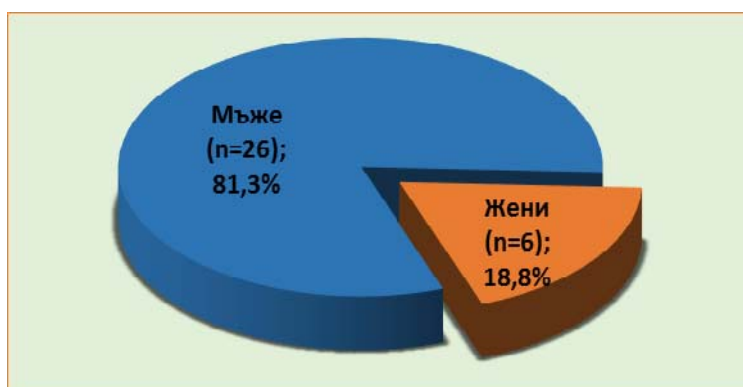
5. Множествени първични колоректални тумори

Установени са 32 пациента, които имат два или повече първични злокачествени тумори, локализирани в дебелото черво.

5.1. Възрастово-полова структура

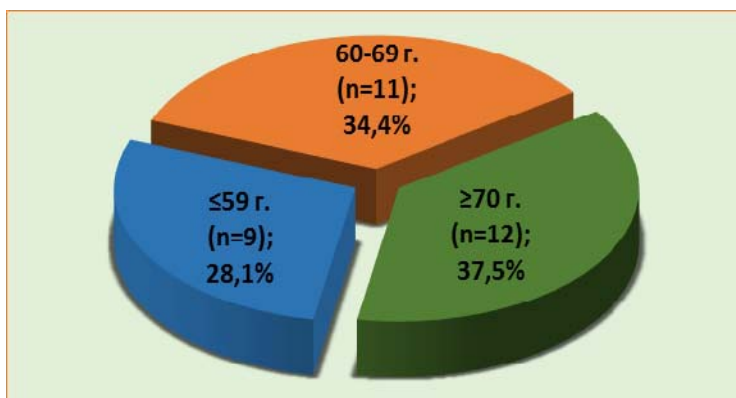
Таблица 41. Обобщаващи статистически характеристики на възрастта.

Възраст	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
							25th	75th
Общо	32	65,66	9,31	66,50	45,00	82,00	57,25	73,50
Мъже	26	64,85	9,21	65,50	45,00	79,00	56,50	72,50
Жени	6	69,17	9,77	70,50	56,00	82,00	59,00	77,50



Фигура 46. Разпределение на пациентите с множествени първични злокачествени дебелочревни тумори по пол.

Разпределението по пол показва, че мъжете са значително повече от жените (81,3% спрямо 18,8%).



Фигура 47. Разпределение на пациентите с множествени първични злокачествени дебелочревни тумори по възрастови групи.

6. Сравнителен анализ – множествени КРК/солитарни КРК

Сред пациентите с множествени КРК са установени 71 първични злокачествени тумори, които са сравнени със солитарните КРК.

Таблица 42. Разпределение по локализация на тумора

Локализация на тумора	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
цекум	5 (7,0)	26 (6,7)	31 (6,7)
възходящ колон	5 (7,0)	24 (6,2)	29 (6,3)
дясна флексура на колона	4 (5,6)	26 (6,7)	30 (6,5)
трансверзален колон	9 (12,7)	17 (4,4)	26 (5,7)
лява флексура на колона	5 (7,0)	18 (4,6)	23 (5,0)
низходящ колон	4 (5,6)	12 (3,1)	16 (3,5)
сигма	14 (19,7)	63 (16,2)	77 (16,7)
ректосигмоидален преход	2 (2,8)	22 (5,7)	24 (5,2)
ректум	22 (31,0)	177 (45,5)	199 (43,3)
анус	1 (1,4)	3 (0,8)	4 (0,9)
Баухинова клапа	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Общо	71 (100)	389 (100)	460 (100)

Най-честата локализация на множествените първични колоректални тумори е ректумът(31%), последван от сигмата(19,7%). При солитарните колоректални тумори 45,5% от лезиите са локализиращи в ректума и 16,2% в сигмата. 32,3% от множествените колоректални тумори и 24% от солитарните са с дясна локализация.

Таблица 43. Разпределение по стадий на злокачественото заболяване

Стадий	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
1	7 (19,4)	31 (13,1)	38 (14,0)	0,217
2	11 (30,6)	45 (19,1)	56 (20,6)	
3	13 (36,1)	111 (47)	124 (45,6)	
4	5 (13,9)	49 (20,8)	54 (19,9)	
Общо	36 (100)	236 (100)	272 (100)	

По отношение на стадирането се вижда, че в ранен стадий(I-II) са били 50% от множествените първични колоректални тумори и 32,2% от солитарните колоректални тумори. Разликите не са статистически значими.

Таблица 44. Разпределение по степен на диференциация на тумора

Степен на диференциация	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
Неопределен	4 (5,6)	44 (11,3)	48 (10,4)	0,033
1	14 (19,7)	34 (8,7)	48 (10,4)	
2	47 (66,2)	245 (63)	292 (63,5)	
3	5 (7,0)	59 (15,2)	64 (13,9)	
4	1 (1,4)	5 (1,3)	6 (1,3)	
x	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (0,4)	
Общо	71 (100)	389 (100)	460 (100)	

И в двете групи преобладават умеренодиференцираните лезии(66,2% и 63%). Установява се статистически значимо по-голям дял($p=0,033$) на високодиференцирани тумори в групата с множествени колоректални тумори(19,7% спрямо 8,7%). Нискодиференцираните лезии са с близо два пъти по-голям дял при солитарните колоректални тумори(15,2% спрямо 7%).

Таблица 45. Разпределение по радикална/палиативна операция

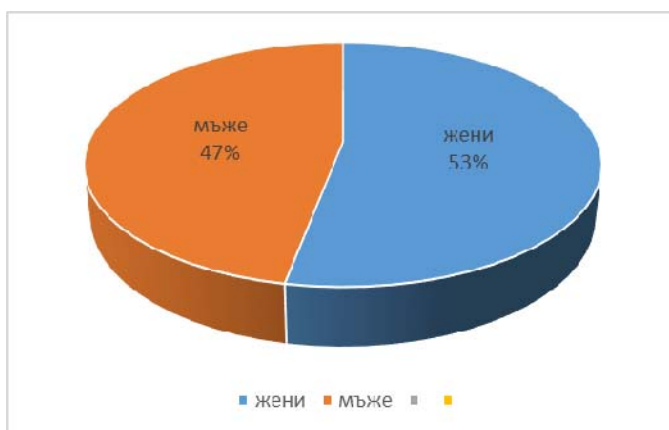
Радикална/палиативна операция	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
радикална	59 (83,1)	313 (80,5)	372 (80,9)	0,162
палиативна	6 (8,5)	44 (11,3)	50 (10,9)	
експлоративна лапротомия	0 (0,0)	3 (0,8)	3 (0,7)	
неопериран	5 (7,0)	29 (7,5)	34 (7,4)	
нерадикална	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	
Общо	71 (100)	389 (100)	460 (100)	

Радикална оперативна намеса е постигната при 83,1% от множествените колоректални тумори и 80,5% от солитарните такива, а палиативна операция е направена при 8,5% и 11,3% съответно.

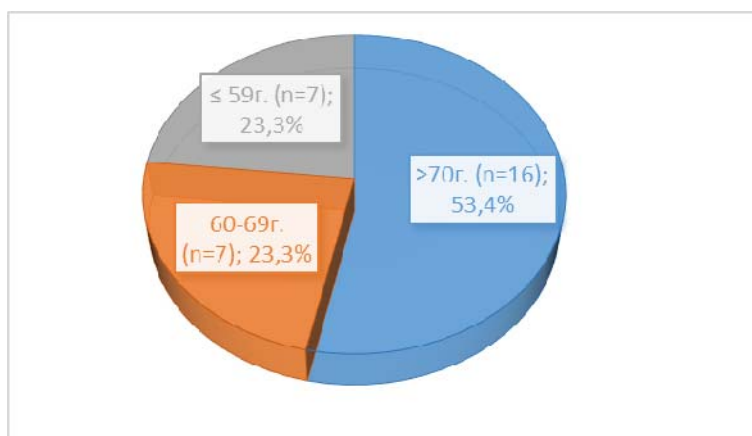
7. Екстраколични първични злокачествени тумори, асоциирани с КРК

7.1 Възрастово-полова структура

Разпределението по пол на пациентите с КРК и екстраколични първични злокачествени тумори($n=30$) показва, че жените са 53%, а мъжете 47%.



Фигура 48. Разпределение на пациентите с КРК и екстраколичен първичен злокачествен тумор по пол



Фигура 49. Разпределение на пациентите с КРК и екстраколичен първичен злокачествен тумор по възрастови групи

Разпределението по възрастови групи показва, че повече от половината пациенти(53,4%) с КРК и екстраколичен първичен злокачествен тумор са на възраст над 69 години.

7.2 Хистологичен тип на тумора

По отношение на хистологичния тип на екстраколичните първични тумори преобладава аденокарциномът, който съставлява 50% от всички тумори. Делът му нараства до 63,2%, ако се прибавят случаите на биморфен карцином на млечната жлеза, инвазивен дуктален карцином, серозен аденокарцином и серозен папиларен карцином.

7.3. Локализация на екстраколичните първични злокачествени тумори

Таблица 46. Разпределение на недебелочревните тумори по локализация

Локализация на недебелочревните тумори	N	%
яйчник	2	6,7
ендометриум	5	16,7
простата	4	13,3
панкреас	1	3,3
нос	1	3,3
маточна шийка	3	10,0
гърда	2	6,7
бъбрек	1	3,3
горен крайник	1	3,3
стомаш	5	16,7
генерализирана(генерализиран процес без данни за точната локализация на първичното огнище)	3	10,0
пикочен мехур	1	3,3
тестис	1	3,3
Общо	30	100,0

Видно е, че най-често срещани екстраколични злокачествени първични тумори са туморите на репродуктивната система, които съставляват 50,2% от всички екстраколични тумори. Ако те се изключат, най-често срещаният екстраколичен тумор е стомашният рак съставляващ 16,7% от всички екстраколични локализации и 33% ако не се включват туморите на репродуктивната система.

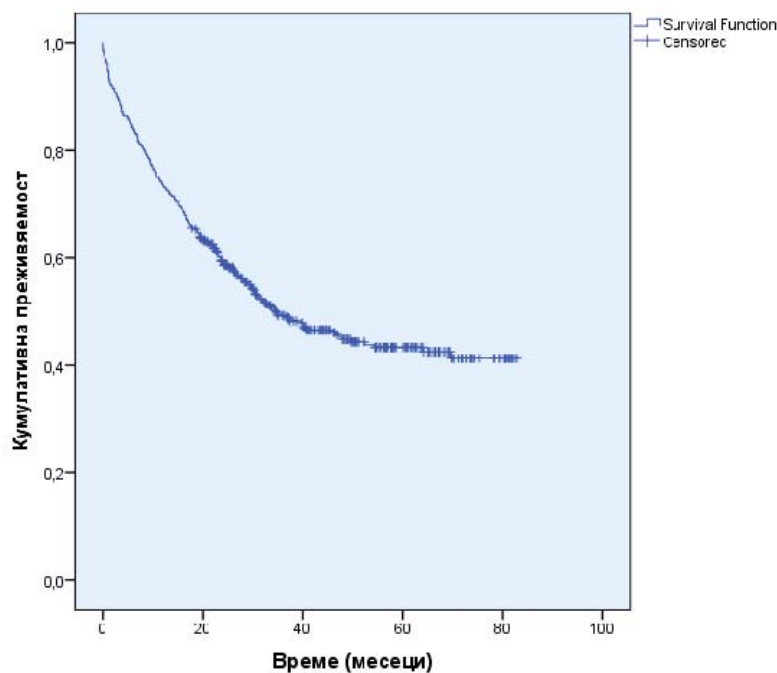
8. Сравнителен анализ на болничния престой.

Средният брой дни на болничния престой е 17,16 дни за солитарната група и 28,47 дни за групата с множествени тумори. Разликата е статистически значима ($p < 0,001$). За групата със синхронни тумори средният болничен престой е 19,96 дни, а за метакронната група е 33,84 дни и е значимо по-голям от болничния престой на солитарната ($p < 0,001$) и синхронната група ($p < 0,001$).

9. Преживяемост на болните

9.1 Обща преживяемост

На фигура 48 е представена общата преживяемост на изследваните болни за периода от началото на 2008г до трети декември 2014г.

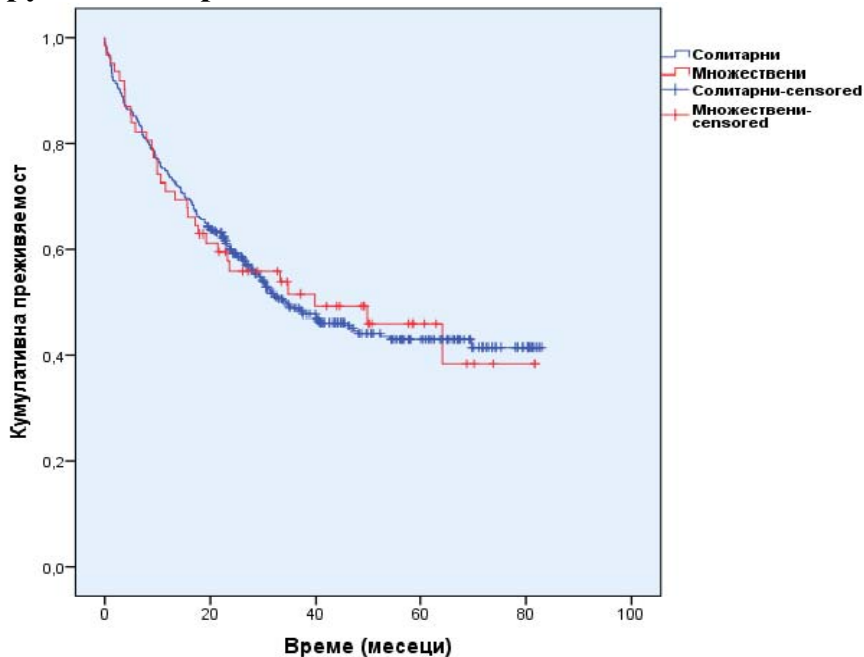


Фигура 50. Обща преживяемост на изследваните пациенти

Средната преживяемост на изследваните пациенти е 45,2 месеца с 95% доверителен интервал от 41,9 до 48,5 месеца.

10. Сравнителен анализ на преживяемостта.

10.1. Групи солитарни/множествени



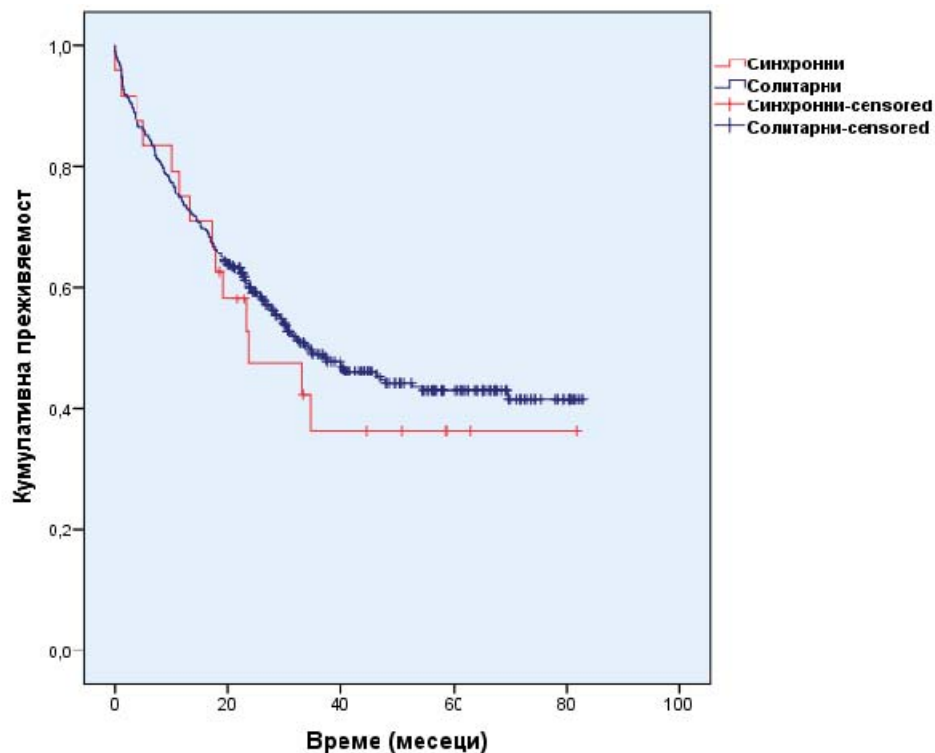
Фигура 51. Преживяемост по групи солитарни/множествени

Средната преживяемост на болните със солитарен тумор е 45,1 месеца, а при болните с множествени тумори е 44,7 месеца (фиг. 49, табл. 50). Наблюдаваната разлика в преживяемостта между тези две групи болни не е статистически значима ($p=0,943$).

Таблица 47. Средна преживяемост по групи солитарни/множествени

Групи	Mean	95% CI		p
Солитарни	45,1	41,5	48,7	0,943
Множествени	44,7	35,8	53,5	

10.2. Групи солитарни/синхронни



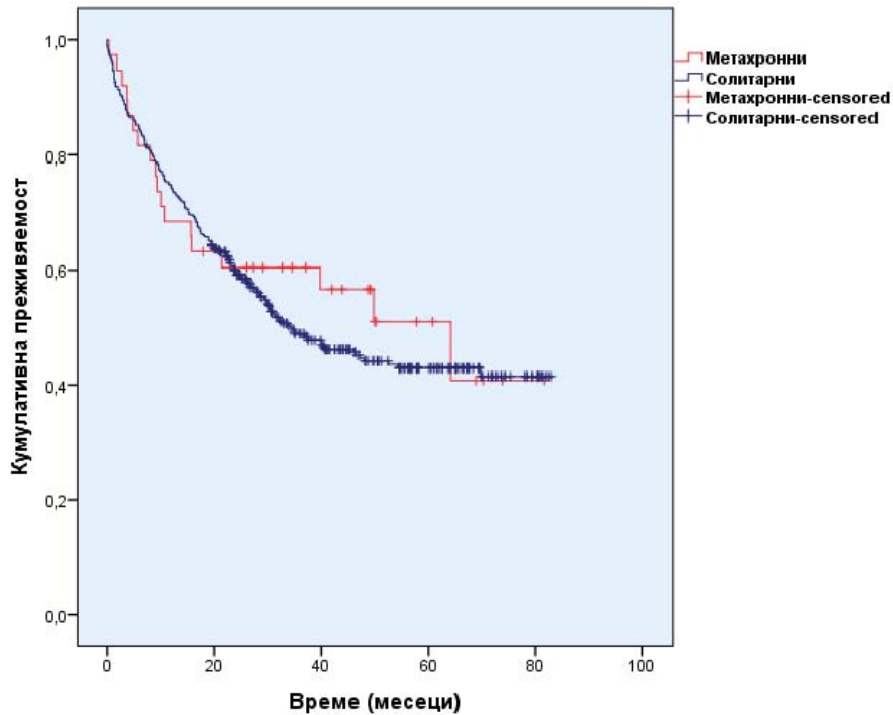
Фигура 52. Преживяемост по групи солитарни/синхронни

Средната обща преживяемост при пациентите със сонхронни тумори е 40 месеца, а при пациентите със солитарни тумори – 45,1 месеца. Разликата не е статистически значима.

Таблица 48. Средна преживяемост по групи солитарни/синхронни

Групи	Mean	95% CI		p
Синхронни	40,0	26,2	53,8	0,551
Солитарни	45,1	41,5	48,7	

10.3. Групи солитарни/метахронни



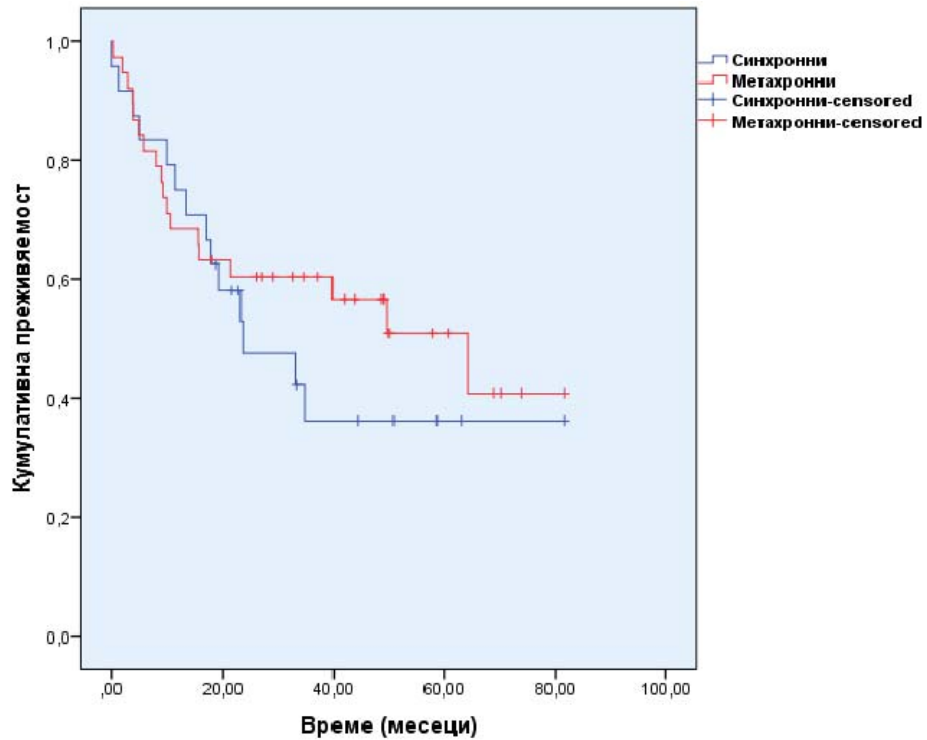
Фигура 53. Преживяемост по групи солитарни/метахронни

Средната обща преживяемост на пациентите с метахронни тумори е 47,4 месеца, а на пациентите със солитарни тумори – 45,1 месеца. Разликата не е статистически значима.

Таблица 49. Средна преживяемост по групи солитарни/метахронни

Групи	Mean	95% CI		p
Метахронни	47,4	36,1	58,8	0,589
Солитарни	45,1	41,5	48,7	

10.4. Групи синхронни/метахронни



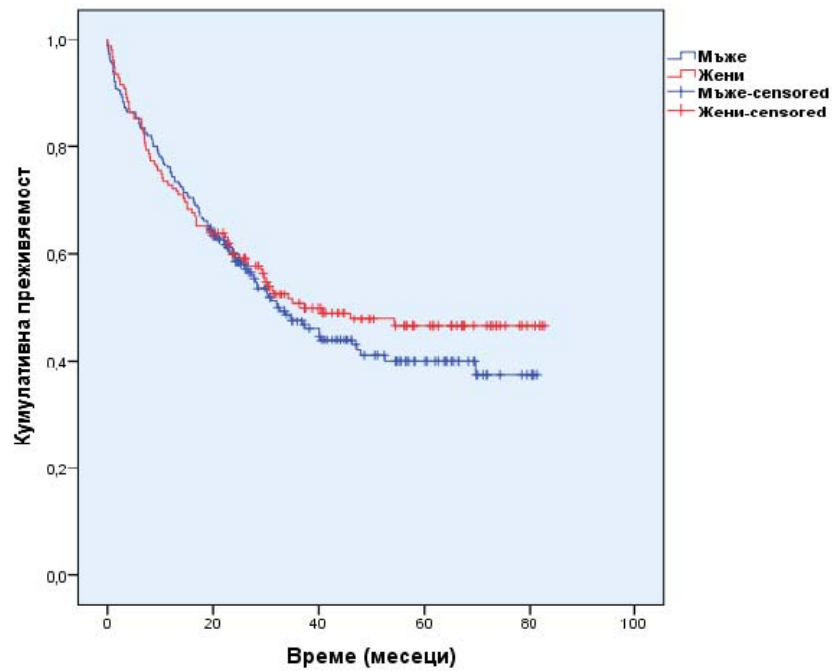
Фигура 54. Преживяемост по групи синхронни/метахронни

Средната обща преживяемост на пациентите със синхронни тумори е 40 месеца, а на пациентите с метахронни тумори – 47,4 месеца. Разликата не е статистически значима.

Таблица 50. Средна преживяемост по групи синхронни/метахронни

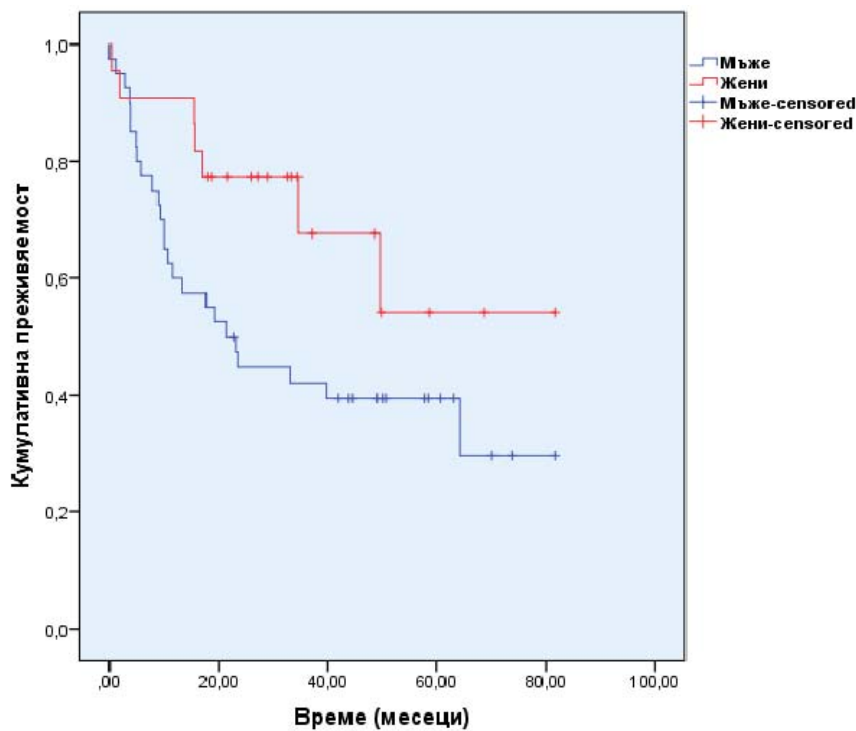
Групи	Mean	95% CI		p
Синхронни	40,0	26,2	53,8	0,443
Метахронни	47,4	36,1	58,8	

10.5. Преживяемост по пол



Фигура 55. Преживяемост по пол в групата на солитарните

Общата реживяемост на мъжете със солитарни тумори е 43,1 месеца, а на жените – 47 месеца. Разликата не е статистически значима.



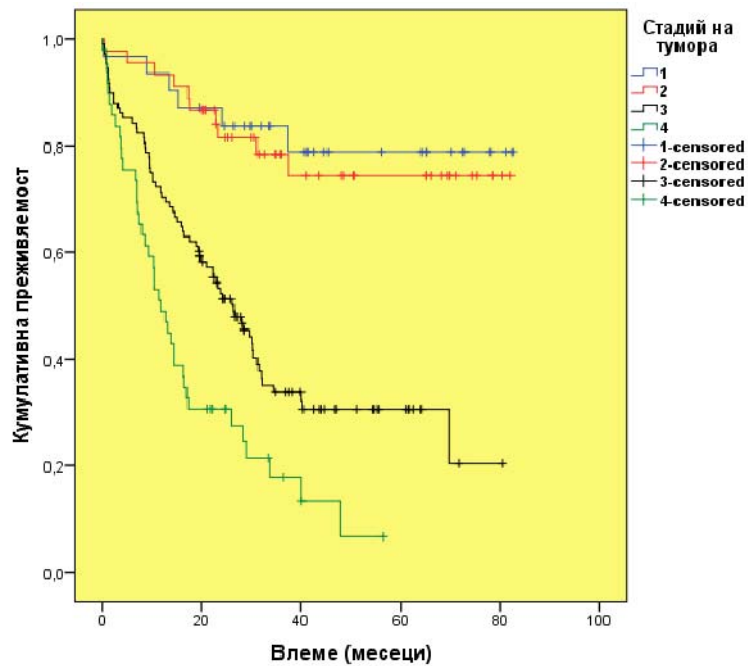
Фигура 56. Преживяемост по пол в групата на множествените

Общата преживяемост на мъжете с множествени тумори е 37,9 месеца, а на жените – 56,6 месеца. Разликата е статистически значима ($p=0,047$) и е показателна за по-добрата преживяемост на жените с множествени тумори спрямо мъжете с такива.

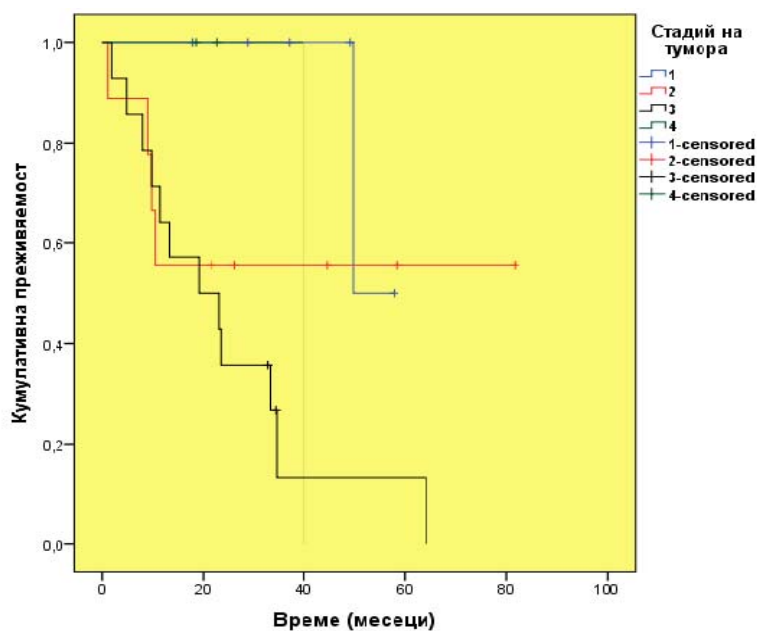
Таблица 51. Средна преживяемост по пол

Групи		Mean	95% CI		p
Солитарни	Мъже	43,1	38,6	47,7	0,444
	Жени	47,0	41,3	52,7	
Множествени	Мъже	37,9	27,3	48,6	0,047
	Жени	56,6	41,7	71,5	

10.6. Преживяемост по стадий на злокачественото заболяване



Фигура 57. Преживяемост по стадий на тумора в групата на солитарните



Фигура 58. Преживяемост по стадий на тумора в групата на множествените

Таблица 52. Средна преживяемост по стадий на тумора в групите солитарни/множествени

Групи	Стадий	Mean	95% CI		p
Солитарни	1	68,9	59,1	78,7	<0,001
	2	66,2	57,5	74,9	
	3	35,2	29,1	41,4	
	4	18,2	13,2	23,2	
Множествени	1	53,8	48,1	59,4	0,048
	2	48,8	24,7	72,9	
	3	24,4	13,4	35,5	
	4	39,8	39,8	39,8	

За отделните пациенти с множествени тумори е използван стадия на синхронните лезии в най-напреднал стадий и на хронологично последните тумори от случаите на метахронни лезии.

Таблица 53. Средна преживяемост по групи солитарни/множествени в отделните стадии на тумора

Стадий на тумора	Групи	Меана	95% CI		p
1	Солитарни	68,9	59,1	78,7	0,875
	Множествени	53,8	48,1	59,4	
2	Солитарни	66,2	57,5	74,9	0,080
	Множествени	48,8	24,7	72,9	
3	Солитарни	35,2	29,1	41,4	0,300
	Множествени	24,4	13,4	35,5	
4	Солитарни	18,2	13,2	23,2	0,131
	Множествени	39,8	39,8	39,8	

Не са установени статистически значими различия, което показва сходна преживяемост за съответния стадий на пациентите от двете групи.

10.7. 5-годишна преживяемост (множествени /n=62/ и солитарни /n=389/)

Таблица 54. 5-годишна преживяемост по групи солитарни/множествени

Групи	Преживяемост до 5 години	
	Относителен дял (%)	SE
Множествени	46,0	0,07
Солитарни	42,9	0,03

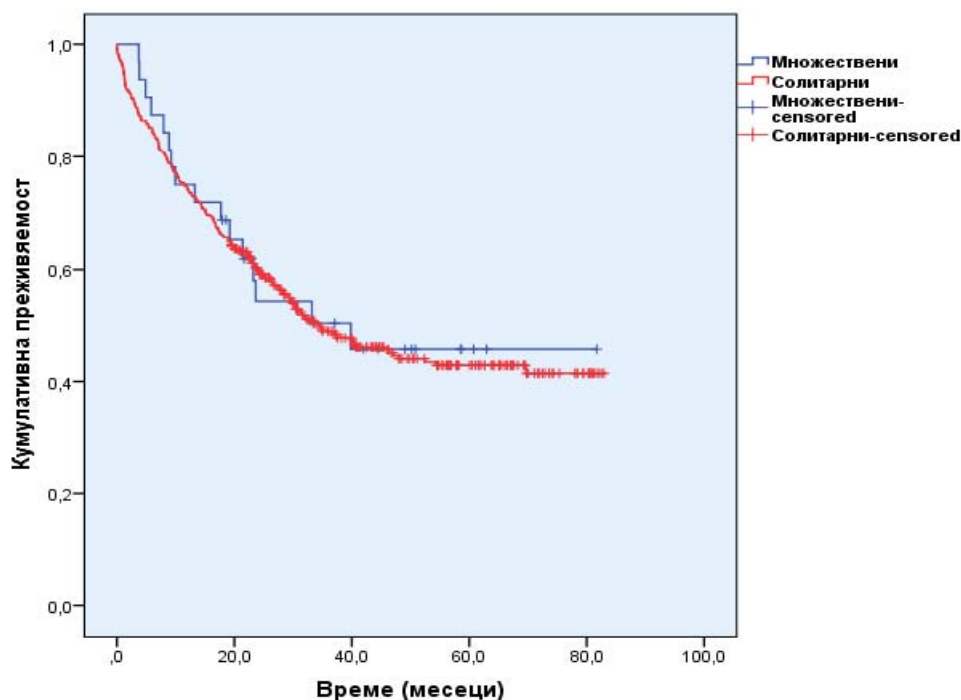
Налице е сходна 5-годишна преживяемост на пациентите от двете групи като тя за разлика от общата преживяемост е малко по-добра за групата с множествени тумори(46 спрямо 42,9 месеца).

10.8 Сравнителен анализ на преживяемостта между пациентите с множествени първични КРК и пациенти със солитарни КРК.

Таблица 55. Обща преживяемост (множествени - солитарни)

Групи	Mean	95% CI		p
Множествени	46,3	34,2	58,5	0,813
Солитарни	45,1	41,5	48,7	

Вижда се почти еднаквата обща преживяемост на пациентите с множествени първични колоректални тумори и тези със солитарни колоректални тумори.



Фигура 59. Обща преживяемост на пациентите с множествени първични КРК и пациенти със солитарни КРК.

Таблица 56. 5-годишна преживяемост - солитарни КРК/множествени КРК

Групи	Преживяемост до 5 години	
	Относителен дял (%)	SE
Множествени	45,7	0,09
Солитарни	42,9	0,03

5-годишната преживяемост в двете групи също е сходна, но малко по-добра за пациентите с множествени колоректални тумори.

V

Обсъждане на резултатите

1. Анализ на резултатите за случаите с множествени тумори

Въпреки че повечето проучвания докладват за по-голям дял на случаите с метакронни тумори, което стана ясно от обзора, в това проучване случаите със синхронни тумори са повече(24/10), ако се изключат пациентите, чиито втори първичен тумор е извън периода на проучването в архива(2008 – юни 2013г.). Подобно съотношение е докладвано и други проучвания(50; 273). Установеният дял от 7,5% на случаите на множествени първични злокачествени колоректални тумори и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори сред случаите на КРК е малко под средата на докладваните дялове, които може да достигнат 15-20%(348). Установеният дял от 4,2% на случаите с множествени първични колоректални злокачествени тумори също попада някъде по средата на докладваните честоти на тези случаи сред пациентите с КРК, които в някои доклади достигат 9 – 12% (96; 317).

При разглеждане на възрастово-половата структура на изследваната група пациенти се установява, че в групата с множествени тумори относителният дял на мъжете е 64,5%, което е около 2/3 от изследваните. При солитарните тумори съотношението по пол е 59,6% мъже спрямо 40,4% жени. Разликата в разпределението по пол не е статистически значима, но е видно, че дялът на мъжете с множествени тумори е по-голям от този при случаите на солитарни колоректални тумори и в това проучване множествените първични

тумори са по-често срещани при мъжкия пол. Преобладаващото на случаи с мъжки пол се докладва от повечето проучвания на тази тематика, цитирани в литературния обзор, като в някои делът на мъжете достига 72,7%(203).

Средната възраст в групата със солитарни тумори е 65,19 години. Това показва, че средната възраст на пациентите с множествени тумори(66,94г) е 1,75 години по-голяма отколкото средната възраст на пациентите със солитарни тумори. Разликата не достига статистическа значимост, но при по-внимателно вглеждане се установява, че при мъжете средната възраст в групата с множествени тумори е 0,93 години по-висока от тази в групата със солитарни тумори, докато при жените тази разлика е значително по-голяма – средната възраст на жените в групата с множествени тумори е с 3,37 години по-голяма от тази в групата със солитарни тумори. От това следва, че по-високата средна възраст в групата с множествени тумори се дължи в най-висока степен на значително по-високата средна възраст при жените. При разпределението по възрастови групи се вижда, че делът на пациентите на възраст над 69 години е с около 10% по-голям в групата на множествените тумори, което е за сметка и на двете други възрастови групи(45,2% спрямо 35,7%). Докладва се, че развитието на множествени първични тумори е характерно за напредналата възраст(222), а установената по-висока средна възраст в групата с множествени тумори спрямо пациентите със солитарен КРК кореспондира и с други проучвания на тази тематика(316; 308). Като цяло по отношение на възрастово-половата структура може да се направи заключение, че в това проучване множествените тумори са по-често срещани при мъжете, а по отношение на жените тези тумори са по-чести в по-напреднала възраст.

При разглеждане на резултатите от параклиничните показатели на пациентите в групата с множествени тумори се установяват някои

особености, характерни за злокачествените заболявания като цяло. За референтни граници на тези показатели са използвани референтните стойности според централната клинична лаборатория на МБАЛ „Александровска“. За случаите с метакронни първични тумори използваните за анализ лабораторни показатели с изключение на туморните маркери са тези показатели, изследвани при диагнозата на втория злокачествен тумор.

Установените сравнително ниски средни стойности на хемоглобина(125,15g/l за мъжете и 117,59g/l за жените) не са рядко срещани при злокачествените заболявания(107). Най-ниските средни нива на хемоглобина(117,96g/l) са установени във възрастовата група над 69 години, където и случаите с множествени тумори са най-много. Резултатите по отношение на стойностите на левкоцитите и тромбоцитите за цялата изследвана група показват референтни нива на средните им стойности($9,86 \times 10^9/l$ за левкоцитите и $318 \times 10^9/l$ за тромбоцитите). Единствено във възрастовата група между 60-69г. е установена наднормена средна стойност на левкоцитите($11,41 \times 10^9/l$), което показва, че пациентите с множествени тумори от тази възрастова група са били с лекостепенна левкоцитоза. Левкоцитоза при КРК е докладвана и от други автори и е по-често срещана при такива пациенти отколкото при пациенти с доброкачествени заболявания(267). От резултатите по отношение на скоростта на утаяване на еритроцитите се установяват подобни зависимости. Установените наднормени средни нива на СУЕ(33,47mm/h) са характерни за злокачествените заболявания като цяло, но и тук се наблюдават най-високи средни стойности на тази променлива във възрастовата група над 69 години(35,83mm/h), където честотата на множествени тумори е най-висока. Наднормените стойности на СУЕ не са специфични за КРК, а като цяло злокачествените процеси може да предизвикат повишаване на нивата на СУЕ(263). При разглеждане на

результатите по отношение на стойностите на фибриногена в изследваната група пациенти се вижда, че установените средни нива на фибриногена(4,95g/l) в цялата група са наднормени, но в случая най-висока средна стойност на тази променлива е изчислена в най-младата възрастова група - под 59 години(5,17g/l) като разликите не са статистически значими. Докладвано е, че повишените плазмени нива на фибриногена са свързани с прогресия на болестта при колоректален рак(310).

От резултатите по отношение на стойностите на изследваните туморни маркери(СА-19-9 и СЕА) се установява голяма вариабилност на тези стойности(коефициент на вариация > 200) и при двата туморни маркера, което е обяснимо предвид широките граници в които варират стойностите на тези туморни маркери по принцип. Все пак се вижда, че при СА-19-9 нито средната аритметична(30,77kU/l), нито медианата(10,35kU/l) са в наднормени нива. Установената статистически значима разлика в стойностите на медианата показват значимо по-висока стойност на този показател при мъжете(13,85kU/l спрямо 6,48kU/l), но все пак тези стойности са в референтни граници. Изчислената средна стойност на СЕА(8,19µg/l) е наднормена, но медианата, която в случая е по-информативна поради несиметричното разпределение, е в референтни граници(2,44µg/l). Вижда се, че в общ план стойностите на изследваните туморни маркери в това проучване не могат да ни насочат към диагноза на злокачествен процес, още по-малко към множествена първична малигненост, а като цяло получените резултати не са особено информативни поради силната разнородност на стойностите на тези променливи в изследваната група, а и сравнително малкия брой пациенти в групата. Тези резултати кореспондират и с други проучвания, които докладват, че туморните маркери СЕА и СА 19.9 са неприложими за скрининг и ранна диагностика на КРК(10).

От резултатите по отношение на показателите на коагулационния статус(протромбиново време и INR) се установява средна стойност на INR малко над референтната(1,16) и средна стойност на протромбиновото време в референтни граници като средните стойности на тези две променливи при мъжете са наднормени(1,25 и 15,19s), а при жените са в референтни граници. Установената статистическа значимост (по-високи средни стойности на INR($p=0,038$) и протромбиново време($p=0,025$) при мъжете) едва ли е особено информативна като се има предвид, че коагулационният статус се влияе от системен прием на медикаменти при някои възрастни пациенти, а пациентите над 69 годишна възраст са с най-голям дял в изследвата група(45,2%) като точно в тази възрастова група се наблюдават и най-високи средни стойности на изследваните променливи(INR-1,28; протр.време – 15,50s). Докладвано е, че около 50% от всички пациенти с КРК и 95% от пациентите с метастатична болест имат отклонения в коагулационния статус(310).

При анализа на стойностите на кръвната захар се установява средна стойност на тази променлива в референтни граници(5,86mmol/l). Наблюдаваната сравнително висока средна стойност на кръвната захар(6,16mmol/l) при мъжете вероятно се дължи в най-висока степен на големия дял възрастни пациенти в изследваната група(45,2%). При по-внимателен преглед на резултатите обаче се вижда, че най-висока средна стойност на кръвната захар е изчислена във възрастовата група до 59 години(6,19mmol/l), което показва, че тези стойности на кръвната захар не се дължат на големия дял възрастни пациенти в изследваната група, а на други фактори.

Резултатите от анализа върху показателните на белтъчния статус показват, че средните стойности на общия белтък(63,81g/l) и албумин(35,31g/l) са близо до долна граница на нормата, но в референтни граници. Хипоалбуминемия(33,89g/l) е установена само в

най-възрастната група пациенти – над 69 години, където и най-често се срещат множествените тумори, но е видно, че установената средна стойност на тази променлива не предполага изразена хипоалбуминемия, а всъщност е близка до долната граница на нормата – 35g/l.

От анализа на резултатите по отношение на лабораторните показателни се установява, че като цяло средните стойности на изследваните променливи са близки до или в референтни граници. Това заключение показва, че в това проучване лабораторните показатели не са насочващи към диагноза на злокачествено заболяване и/или че изследваните злокачествени процеси са диагностицирани в по-ранен стадий. Дали това е така ще се провери от сравнителния анализ на тези злокачествени заболявания, който предстои.

Средната стойност на интервала между туморите в месеци е 55,66. Това отговаря на 4,6 години като докладваният среден времеви интервал варира от 1,1 до 10,8 години(207), но може и да достигне 41 години(333). Установява се, че при мъжете времеви интервал между диагнозите на първия и втория тумор е два пъти по-кратък отколкото при жените(40,41 спрямо 83,39 съответно) като тази разлика достига статистическа значимост($p=0,043$). Изчислено в години това означава около три години и половина за мъжете и около седем години за жените. Поради сравнително големия коефициент на вариация(144,1%) не може да се каже, че в тези времеви интервали са се появили повечето множествени тумори съответно в двете групи, но като се има предвид, че при 75% от мъжете времеви интервал е бил до 52 месеца, а при 75% от жените той е до 173 месеца може да се твърди, че множествените тумори са се развили в значително по-кратък период при мъжете в това проучване. В литературата е докладвано, че повечето метакронни тумори се развиват 3 до 5 години след операцията за първия(351).

Изчислената средна стойност на болничния престой е 28,47 дни, което е показателно за сравнително дълъг престой. В променливата „болничен престой“ е включен сумарният престой за неедновременно диагностицираните и съответно оперирани тумори и на това се дължат сравнително високите стойности на тази променлива. Логично е разбира се болничният престой за две различаващи се хронологично операции да е близо два пъти по-дълъг за съответните пациенти.

Захарният диабет е рисков фактор за няколко вида карцином, а връзката между него и колоректалния рак е добре проучена (200; 352). При анализа на резултатите от разпределението по наличие на неинсулинозависим захарен диабет се установява, че 30% от мъжете с множествени тумори са с ИНЗД, а при жените този процент е 9,1. Освен това най-голям е дялът на пациенти с ИНЗД във възрастовата група до 59 години(31,3%), което кореспондира с установените наднормени средни нива на кръвната захар в тази възрастова група и следователно на присъствието на това заболяване се дължат установените високи стойности на кръвната захар в тази възрастова група. Като се има предвид, че мъжете са близо два пъти повече в цялата изследвана група може да се направи заключение, че освен мъжкия пол като рисков фактор за множествени първични колоректални и асоциирани с КРК лезии, ИНЗД е рисков фактор за множествена първична малигненост при мъжете, но наличието на това заболяване не е изследвано в групата за сравнение и достоверността на направеното заключение е ниска. Докладвано е, че захарният диабет е независим рисков фактор за развитие на втори първичен тумор(308).

Според някои доклади рискът за колоректален рак е повишен след холецистектомия(321). Поради сравнително ниския процент на извършени холоецистектомии(6,5%) преди диагнозата на дебелочревно злокачествено заболяване при изследваните пациенти, и поради факта,

че всички изследвани пациенти имат поне един първичен злокачествен дебелочревен тумор, може да се твърди, че няма значима връзка между отстраняването на жлъчния мехур и развитието на дебелочревно злокачествено заболяване в това проучване.

Приблизително 80% от пациентите в изследваната група не са били подложени на апендектомия в миналото си, което води до извода, че няма еднозначна връзка между отстраняването на апендикса и развитието на злокачествено заболяване в това проучване. За по-голяма достоверност обаче е необходима по-голяма група от пациенти.

Анализът на първичните злокачествени лезии в групата с множествени тумори показва следните особености:

Преди да се дискутират тези особености е важно отново да се поясни, че първичните тумори в съответния пациент са разпределени в отделни променливи – „първи тумор“, „втори тумор“ и т.н. Тези променливи не са опеределни само на хронологичен принцип. Например променливата „първи тумор“ включва хронологично вторите тумори от метахронната група и синхронните тумори в по-напреднал стадий, които всъщност са определящи за прогнозата при съответните пациенти, а в променливата „втори тумор“ са включени хронологично първите тумори от метахронната група и синхронните тумори в по-ранен стадий.

Вижда се, че основен дял в разпределението по „хистологичен тип“ има аденокарциномът. Видът на хронологично вторите тумори и синхронните тумори в по-напреднал стадий при 96,8% от болните е аденокарцином. При хронологично първите и синхронните тумори в по-ранен стадий разнообразието по вид е много по-голямо, като отново аденокарциномът е най-често срещан(82,2%). Това разнообразие се дължи на дизайна на проучването като значителна част от хронологично първите тумори са екстраколични и екстраабдоминални

първични тумори с различна локализация. Подобен дял на аденокарцинома е докладван и от други автори(50; 143).

При анализа на стадираните по TNM тумори се установява следното: По-големият дял на нестадирани по „Т“, N” и “М” лезии в променливата „втори тумор“ се дължи на наличието на екстраколични и екстраабдоминални тумори, които не са стадираны по “TNM” системата. По-големият дял на туморите в стадий T1 и T2 както и по-малкият дял на туморите в стадий T4 в разпределението по категория T на „втори тумор“ се дължат вероятно на записването на синхронните лезии в по-ранен стадий в тази променлива. По-информативно би било коментираването на тези категории в контекста на метакронните лезии или при сравнителния анализ върху солитарни/множествени, синхронни/солитарни, метакронни /солитарни, синхронни/метакронни тумори. Високите проценти на „Mx“ се дължат на записа в патологоанатомичното изследване. Вероятно поради особеностите в критериите за „първи тумор“ и „втори тумор“ по отношение на синхронните тумори, в разпределението по стадий на „втори тумор“ се наблюдава по-голям дял на туморите в I-II стадий. Дали това се дължи на този факт, ще се види от последващия сравнителен анализ, съсредоточен конкретно върху туморите.

По отношение на степента на диференцираност на лезиите резултатите показват, че в категорията „степен на диференциация“ на „първи тумор“ и „втори тумор“ се наблюдава по-голям дял на високодиференцирания карцином в категорията „втори тумор“(21,6 спрямо 8,5%). Това са туморите в по-ранен стадий от синхронната група и първите диагностицирани тумори от метакронната група с колоректални тумори. Умерено- и високодиференцирани лезии превалят сред колоректалните карциноми, асоциирани с други първични тумори(301). За по-адекватно тълкуване на тези резултати

трябва да се види разпределението при сравнителния анализ между метхронни/солитарни и синхронни/солитарни.

Като цяло радикална оперативна намеса е постигната при близо 80%(79,2) от всички тумори в групата. Подобни нива на извършени радикални операции се докладват и от други автори(228). Най-висок процент(82,1%) на радикални намеси се наблюдава при пациентите над 69 годишна възраст и то по отношение на „втори тумор“, където са включени и синхронните лезии в по-ранен стадий . Този резултат насочва към извода, че въпреки напредналата възраст, при тези пациенти може да се постигне ниво на резектабилност дори по-високо от това при по-младите възрастови групи. Разбира се обаче видът на оперативната намеса трябва да бъде съобразен с общото състояние на пациента(334; 347).

Резултатие по отношение на вида на операцията за всеки резециран тумор показват, че за синхронни колоректални тумори с различна сегментна локализация(11 пациенти) в клиниката се предпочитат съответните сегментни радикални резекции пред субтотална или тотална колектомия. Този подход се споделя и от други хирургични школи, според които тоталната колектомия е свързана с повишена заболяемост и дори смъртност и затова се предпочита стриктно проследяване и съответно диагностициране на злокачествен тумор в по-ранен стадий(147). Субтотална колектомия за синхронни колоректални тумори не е извършвана, а колектомия е извършена само при един пациент с тумори в лявата и дясната флексура на колона. По отношение на разширени радикални оперативни намеси за синхронни КРК се установява, че разширена лява хемиколектомия е извършена при един пациент(с тумори в лява флексура и сигмата), а разширена дясна хемиколектомия е извършена при един случай на тумори във възходящ и напречен колон и при един случай на четири пъвични тумора в напречния колон. Смята се, че разширените резекции

намаляват риска от развитие на метакронен рак(128). За по-достоверно сравнение между дългосрочните резултати от сегментните резекции или тотална/субтотална колектомия за синхронни колоректални първични лезии с различна сегментна локализация са необходими по-големи групи от пациенти с така локализиращи тумори, подложени на един от двата оперативни подхода.

По отношение на начина на диагностициране на хронологично вторите и синхронните колоректални тумори в по-напреднал стадий на пръв поглед се вижда, че почти всички тумори(87,1%) са диагностицирани предоперативно. За случаите с метакронни тумори това е разбираемо от гледна точка на проследяването за първия тумор, но особено интерес представлява диагностицирането на синхронните първични тумори. При внимателно разглеждане на всички синхронни тумори се установява, че 15(27,7%) от всички 54 синхронни тумора не са диагностицирани предоперативно, а 13(28,9%) от 45 синхронни колоректални злокачествени тумори не са диагностицирани предоперативно, а по време на операцията или на хистологичния препарат. Следователно близо 30% от синхронните първични лезии се пропускат предоперативно, което се докладва и от други автори(69). Незадоволителните нива на успеваемост на колоноскопията при диагнозата на синхронни тумори се обяснява с недобро почистване на червото или обема на дисталния тумор, непозволяващ проксимален оглед(334; 309; 333). Някои автори докладват, че дори при комбинация на колоноскопия с иригोगрафия точността в диагнозата на синхронните тумори е 66%. Затова се препоръчва интраоперативна палпация на целия колон и интраоперативна колоноскопия(174; 34). Докладвано е, че интраоперативната палпация на целия колоректум може да установи приблизително 60% от неочаквани синхронни тумори(69).

От анализа върху данните за наличие на фамилна анмнеза за злокачаествено заболяване се установиха следните зависимости:

Само при един пациент(1,6%) е имало данни за фамилна анамнеза за злокачествен процес, а при 56,5% не са установени никакви данни за наличие или липса на злокачествен процес сред роднините. От тези резултати би следвало да се стигне до извода, че една незначителна част от пациентите с множествени тумори са имали близкородствени роднини със злокачествено заболяване. По-скоро големият дял на случаи с липса на данни в частта „фамилна обремененост“ от анамнезата на пациента навежда на мисълта, че на тази част от анамнезата не се обръща съществено внимание при попълване на документацията(история на заболяването).

В редица проучвания е докладвана асоциацията на множествените първични колоректални тумори с аденоми в дебелото черво. В това проучване се установи, че при 45,2% от пациентите е имало един или повече аденоми в дебелото черво. В изследваната група обаче има и пациенти с един дебелочревен и един екстраколичен първичен тумор. При анализ само на пациентите с множествени дебелочревни тумори се установява, че при 18 от тях(56%) е имало аденоми в дебелото черво при операцията за първия дебелочревен тумор при метакронните случаи или при операцията за синхронните колоректални тумори. Този резултат показва, че повече от половината от случаите на множествени първични колоректални злокачествени тумори в настоящото проучване са асоциирани с дебелочревни аденоматозни полипи. Установено е, че като цяло пациентите с множествени КРК са с по-висока честота на аденоми в колоректума в сравнение със случаите на солитарен КРК(307, 255, 354, 38, 116). Делът на пациентите с аденоми в това проучване е много сходен с друго публикувано проучване върху множествените първични КРК(206).

От резултатите, касаещи следоперативните усложнения в групата с множествени тумори се вижда, че наблюдаваните усложнения са характерни за коремната хирургия като цяло(45). При разпределението по пол се вижда следната зависимост: Ако се приеме, че всички следоперативни усложнения са документирани(записани в историята на заболяването) се стига до извода, че следоперативните усложнения, независимо от вида им, са по-чести при мъжете и то близо два пъти(40% спрямо 22,7%). По-високата честота на следоперативни усложнения при мъжете може да се дължи на по-голяма коморбидност при мъжете с колоректален рак, но тази коморбидност при мъжете не е значително по-голяма от тази при жените, а е възрастовозависима(168).

Установено е, че провеждането на химиотерапия увеличава риска за развитие на неоплазми(135; 320; 84). Това развитие обаче е мултифакторно(136; 16 ; 303 ; 318 ; 285 ; 324 ; 99) и не може да се допусне, че химиотерапията е отговорна за развитието на втора неоплазма в 100% от случаите(17.7%), при които е проведена такава след диагностицирането на първия(хронологично) тумор.

Разпределението по кръвни групи сред пациентите с множествени тумори до голяма степен съвпада с разпределението по кръвни групи в общата популация за България(11). При пациентите с метакронни тумори това разпределение показва по-голям дял на група „0“(37%) и по-малък дял на група „А“(37%), отколкото в общата популация(32,6% и 43,2% съответно), което е показателно за по-висока честота на кръвна група „0“ сред пациентите с метакронни тумори.

При пациентите със синхронни първични злокачествени тумори е проучено наличието на извършена едновременна резекция на туморите. Установеният сравнително нисък процент(45,8%) на синхронни резекции за синхронни първични тумори се дължи на факта, че са включени както екстраколични, така и екстраабдоминални

тумори и би било по-информативно такава оценка да се направи за случаите само с дебелочревни тумори в синхронната група, но техният брой е недостатъчен за адекватен анализ.

Някои проучвания докладват за по-честа локализация в десния колон на множествените дебелочревни тумори в сравнение със солитарните такива(273; 351; 333), както и по-честа дясна локализация на дебелочревните тумори при пациенти с КРК и екстраколични първични злокачествени тумори(203; 354). От анализа само върху групата с множествени тумори се установява, че само дясна локализация на дебелочревните тумори се среща три пъти по-често при жените(40,9% спрямо 12,5%), а при мъжете двустранната локализация е над два пъти по-честа(25% спрямо 9,1%). Този резултат показва, че дясната локализация на дебелочревните тумори е значително по-честа при жените в това проучване. Лявата локализация на колоректалния карцином се свързва предимно с мъжкия пол, а дясната локализация е относително по-честа при жени(230; 157). Информативно би било да се види разпределението по локализация само за случаите на множествени първични колоректални тумори, което е анализирано по долу в обсъждането на резултатите.

Резултатите по отношение на извършените тотални колоноскопии при диагностициране на първия дебелочревен тумор или дебелочревния тумор показват ниско ниво на успеваемост(35,5%) при огледа на цялото дебело черво чрез колоноскопия, което е от критично значение за предоперативната диагноза на синхронните колоректални тумори(333; 229; 29). Някои проучвания докладват, че тотална колоноскопия предоперативно е постигната при 84%, а при 11% не е извършена долна ендоскопия, поради спешен порядък на оперативната намеса(197). Въпреки докладвания висок процент на тотални колоноскопии, при 19% от пациентите с тотална колоноскопия е пропусната синхронната лезия, като обяснението за това е, че

синхронната лезия е била малка или близо до основаната(другата) лезия(197). Освен това едно проучване установява, че факторите свързани с колоноскопията са по-важни от характеристиките на дебелочревните полипи за наслояването на риска за КРК(52). При синхронните КРК предоперативната диагностика на туморите е от критично значение за добрата прогноза, поради което е необходимо внимателно колоноскопско изследване на цялото дебело черво (257 ; 311; 351). Установената ниска честота на тотални колоноскопии може да се обясни и с обема на дисталния тумор, който възпрепятства проксималния оглед(309; 333). При пациентите от настоящото проучване, за които няма данни за извършена колоноскопия(16,1%), причината за това е в периода на диагностицирането на тумора(преди масовото въвеждане на фиброколоноскопията) или спешна оперативна намеса.

2. Анализ на сравнението между пациентите със солитарни тумори и тези с множествени.

2.1. Анализ на резултатите от сравнението на случаите със солитарни и множествени тумори:

От сравнителния анализ между групата с множествени тумори и групата със солитарни колоректални тумори се установи, че и в двете групи преобладава аденокарциномът. При сравнението по „първи тумор“ аденокарциномът съставлява 96,8% от множествените лезии и 98,2% от солитарните. По-малкият дял на аденокарцинома при променливата „втори тумор“(82,2%) от групата с множествени тумори се дължи на значителния брой екстраколични и екстраабдоминални тумори.

При сравнението по локалния статус на лезиите се установява значимо по-голям дял на лезии с T4 в променливата „първи тумор“ от множествените тумори отколкото при солитарните тумори(25,8% спрямо 12,9%), а при „втори тумор“ от множествените стадий T1 се

среща значимо по-често отколкото при солитарните(16,1% спрямо 4,1%). Тези резултати вероятно се дължат на това, че в променливата „първи тумор“ са записани вторите(хронологично) тумори от пациентите с метакронни колоректални тумори и лезиите в по-напреднал стадий от случаите на синхронни колоректални тумори, на които може да се дължат установените различия. За потвърждаване или отричане на тези тенденции трябва да се види сравнителният анализ конкретно за всички тумори при пациентите с множествени такива, който е представен по-нататък в анализа на резултатите.

Сравнителният анализ върху статуса на лимфните възли показва, че солитарните колоректални тумори са метастазирали по-често в лимфните възли в сравнение с метакронните тумори и синхронните в по-напреднал стадий от множествената група (35,5% спрямо 25,8%). Като се има предвид особеностите на променливата „първи тумор“ може да се предположи, че като цяло множествените тумори са метастазирали поне толкова често в лимфните възли колкото солитарните, което се докладва и от други автори(35; 206). За потвърждаването или отхвърлянето на тази хипотеза много полезен би бил сравнителният анализ между всички множествени тумори и солитарните тумори, при който и броят на сравнените тумори от множествената група е значително по-голям.

Според едно проучване за прецизно определяне на статуса на лимфните възли трябва да се изследват поне 12 възли(76). В шесто издание на ръководството за стадиране на злокачествени заболявания на AJCC(стр.80), което е използвано в това проучване, има само препоръки за необходимия брой изследвани лимфни възли(между 7 и 14) за точно стадиране. Освен че се наблюдават големи дялове на „Nx” и при двете сравнени групи(25,4% и 45,2% за „първи тумор“), значимо по-високият процент на тази категория в групата на множествените тумори навежда на мисълта за наличие на някакъв фактор, свързан или

с лимфната дисекция при съответните операции в групата на множествените тумори или с патоанатомичното стадиране по тази категория, което пък от своя страна зависи от начина на съхранение на препарата от операцията и начина на обработка при самото патоанатомично изследване. Дали това е реална находка ще се разбере от сравнителния анализ, съсредоточен конкретно върху дебелочревните тумори, който предстои по-нататък в резултатите.

Установената значимо по-голяма честота на тумори с доказани далчени метастази в солитарната група спрямо лезиите от „втори тумор“ (17,7% спрямо 4,4%) не означава, че пациентите с множествени тумори по-рядко са имали далечни метастази като се има предвид, че в тази променлива са записани синхронните тумори в по-ранен стадий. Вижда се като цяло, че преобладаващата част от лезиите при „първи тумор“ и „втори тумор“ от случаите с множествени тумори, както и при солитарните тумори са стадираны като „Mx“ или не са стадираны по „M“. Това се дължи на записа на стадирането във фиша за хистологично изследване. Освен това подобна значима разлика няма при сравнението между солиатрните лезии и лезиите в „първи тумор“ от случаите с множествени тумори.

При сравнението по стадий на злокачественото заболяване се установява, че и в „първи тумор“ (46,9%) и „втори тумор“ (61,1%) делът на лезиите в ранен стадий (I-II) е по-голям от този при солитарните тумори (32,2%). Може би този резултат е отражение на описания по-горе сравнителен анализ на статуса на лимфните възли и наличието на далечни метастази? Понеже сравнението е направено поотделно са двете променливи тези резултати може отново да се дължат на особеностите в състава на категориите „първи тумор“ и „втори тумор“ и затова хипотезата трябва да се провери в сравнителния анализ,

съсредоточен конкретно върху туморите както и само върху дебелочревните тумори.

Установената статистически значимо по-висока честота на палиативни интервенции в солитарната група спрямо лезиите от „втори тумор“ в групата с множествени тумори(11,3% спрямо 3,2%) показва, че за хронологично първите и синхронните тумори в по-ранен стадий порядко са правени палиативни намеси отколкото при солитарните тумори. Като цяло се наблюдават сходни нива на радикални оперативни намеси в изследваните групи(75-80%) без статистически значими различия, което показва, че множествените тумори може би не са по-млако резектабилни от солитарните. Високи нива на радикални оперативни намеси за множествени тумори не са рядко срещани в литературата(143; 334; 38; 347). Тук обаче солитарните тумори са сравнени поотделно с лезиите от „първи тумор“ и с лезиите от „втори тумор“ и евентуално потвърждаване или отричане на тази находка може да се търси в предстоящия сравнителен анализ, съсредоточен върху всички тумори от групата с множествени такива.

2.2. Анализ на резултатите от сравнението на случаите със солитарни и синхронни тумори.

От сравнителния анализ между солитарната и синхронната група се установяват подобни тенденции.

При сравнението по степен на диференциация и „първи тумор“ разпределението и в двете групи е много сходно, което предполага, че вероятно синхронните тумори не са с по-висок „grading“ от солитарните, а освен това в „първи тумор“ са включени синхронните лезии в по-напреднал стадий. Достоверността на това твърдение предстои да се провери при анализа на всички синхронни тумори и по-конкретно при сравнителния анализ на дебелочревните тумори. Сравнението по категория „втори тумор“ по отношение на „степен на

диференцияция“ показва подобно съотношение с изключение на двукратно по-големия дял на високодиференцирани лезии в множественната група. Това показва, че сред синхронните тумори в по-ранен стадий се срещат по-често високодиференцирани лезии отколкото при солитарните колоректални тумори. За големи дялове на високодиференцирани лезии сред множествени първични злокачествени тумори се докладва и от други автори(301).

Анализът по категория „стадий Т“ показва по-голям дял на локално авансирани тумори(Т4) при синхронните тумори в по-висок стадий. Това показва, че Т4 е по-характерна за синхронните тумори в по-напреднал стадий отколкото за солитарните тумори, но за да е валидно това твърдение за цялата група синхронни тумори трябва да се види сравнението на всички тумори, което предстои.

При сравнението по отношение на статуса на лимфните възли се виждат големи дялове на “Nx“ при лезиите от „първи тумор“ и „втори тумор“ в синхронната група(33,3% и 45,8%). Тази тенденция, която се установи и при сравнителния анализ между случаите на множествени и солитарни тумори трябва да се провери при сравнителния анализ на всички тумори и най-вече конкретно на колоректалните тумори. Като цяло, при това сравнение се вижда, че въпреки установената по-висока честота на локално авансирани лезии сред синхронните тумори с по-висок стадий, те не са метастазирали по-често в лимфните възли от солитарните. Тази зависимост естествено се наблюдава и при сравнението на солитарните тумори и синхронните тумори в по-ранен стадий.

При сравнение по „стадий М“ се установява, че синхронните тумори, по-рядко са били с доказани далечни метастази(8,3% спрямо 12,6%). Трябва обаче да се спомене, че при наличие на два или повече синхронни тумора в един дебелочревен сегмент, стадиране по „N” и

“М” се записва само за тумора в по-напреднал Т-стадий и тази особеност може да е причина за по-малкия дял на доказани далечни метастази в синхронната група.

При сравнение на стадия на заболяването между лезиите от „първи тумор“ и солитарните лезии прави впечатление по-малкият дял на синхронни лезии в четвърти стадий(13,3% спрямо 20,8%), въпреки че в категория „първи тумор“ са включени туморите в по-напреднал стадий от случаите на синхронни тумори. Този резултат кореспондира с установената по-ниска честота на метастази в лимфните възли сред синхронните тумори с по-висок стадий отколкото сред солитарните, както и с по-малкия дял на лезии с доказани далечни метастази сред тези синхронни тумори. Не са установени значими различия по отношение на стадия и това може да означава, че синхронните тумори не са били в по-напреднал стадий от солитарните. Няколко проучвания докладват, че синхронните злокачествени тумори са по-малко авансирани в сравнение със солитарните КРК (69; 333; 185; 121; 261). Поради сравнително малкия брой пациенти със синхронни тумори, за по-достоверна оценка на тази тенденция трябва да се види сравнението между всички синхронни тумори и солитарните. Липсата на синхронни лезии в първи стадий може да се обясни с особеностите на категория „първи тумор“, които бяха споменати по-горе.

Като се има предвид, че в категория „първи тумор“ влизат синхронните дебелочревни тумори в по-напреднал стадий се стига до заключението, че синхронните тумори са по-често, но незначително, резектабилни от солитарните(83,3% спрямо 80,5% радикални операции). Обаче при сравнението по отношение на категория „втори тумор“ от синхронните случаи има 62% радикални намеси и на пръв поглед се стига до противоположно заключение. От таблицата се вижда, че при синхронните тумори има голям процент на

неоперирани(25%) спрямо групата на солитарните(7,5%). Затова тези тенденции следва да се оценят по-обективно при сравнителния анализ на всички тумори, а не само при направеното сравнение по отделните тумори от случаите със синхронни такива.

2.3. Анализ на резултатите от сравнението на случаите със солитарни и метакронни тумори

По отношение на локализацията на солитарните и хронологично вторите колоректални тумори от метакронната група се установява, че и в двете групи най-честата локализация е ректумът – 31,6% от лезиите в метакронната група и 45,5% от солитарните тумори. Следващата по честота локализация за солитарните тумори е сигмата, а за метакронната група – сигма и цекум(15,8%). По-високият процент на колоректални тумори с дясна локализация от лезиите в „първи тумор“ в метакронната група(34,2% спрямо 24%) се дължи най-вероятно на това, че в променливата „първи тумор“ са включени хронологично вторите колоректални тумори на пациенти с метакронни колоректални тумори, а при солитарните колоректални тумори по-честа е лявата локализация. Логично е в група пациенти с метакронни колоректални тумори първият(хронологично) тумор да е бил предимно с лява локализация, защото преди да развият втория колоректален първичен тумор тези пациенти са били със солитарни КРК, за които са извършени съответните радикални оперативни намеси. Това означава, че в по-голямата част от тези пациенти, за първия(хронологично) КРК са извършени оперативни намеси върху левия колон и това обяснява по-честата локализация на метакронните КРК в десния колон. Тази логика се споделя и от други автори(48).

Установената статистическа значимост при сравнителния анализ по локалния статус показва по-голям дял на лезии с T1 в променливата „първи тумор“ от метакронната група отколкото в групата със

солитарни тумори(15,8% спрямо 4,1%). Като цяло се вижда по-голям дял метакронни лезии с T1-2(39,5% спрямо 19,5%). Като се има предвид особеностите на променливата „първи тумор“ се стига до извода, че хронологично вторите тумори от метакронната група са били по-често с T1-2 от солитарните. От друга страна техният дял в категория T4 също се по-голям(26,3% спрямо 12,9). Като цяло се вижда превалирането на лезии с T3-4 и в двете групи(55,2% от метакронните и 61,2% от солитарните). Разпределението по категория “T“ за „втори тумор“ е доста сходно с това при солитарните тумори, което показва, че първите(хронологично) тумори от метакронната група са със сходен стадий „T“ както солитарните.

С метастази в лимфните възли са 18,4% от хронологично вторите(метакронните) тумори и 35,5% от солитарните тумори. Вижда се, че делът на лезиите с метастази в лимфните възли от хронологично вторите тумори в метакронната група е около два пъти по-малък отколкото в групата на солитарните КРК, което е статистически значима разлика и поради особеностите на променливата „първи тумор“ показва, че метакронните тумори са били по-рядко с метастази в лимфните възли от солитарните. Делът на лезиите с “Nx” обаче е близо два пъти по-голям в метакронната група(52,6% спрямо 25,4%), която особеност вече се установи за групата на множествените тумори като цяло. Освен това и при сравнението с хронологично първите тумори се наблядава също по-висок дял на солитарни тумори с метастази в лимфните възли(35,5% спрямо 13,1%). Това може да означава, че като цяло туморите при пациенти с множествени първични тумори в метакронната група по-рядко са с метастази в лимфните възли, но за потвърждаване на тази хипотеза трябва да се види сравнителния анализ между всички тумори от метакронната група и солитарните тумори.

С доказани далечни метастази са били 2,6% от хронологично вторите(метахронните) лезии, а при солитарните - 12,6%, което е статистически значима разлика и показва, че метахронните първични лезии по-рядко са с доказани далечни метастази от солитарните. Това разбира се не означава, че метахронните тумори като цяло по-рядко са асоциирани с далечни метастази, защото и в двете изследвани групи преобладават случаите с “Mx”, което се дължи на записа във фиша за патологоанатомично изследване.

В ранен стадий са 52,9% от лезиите в промеливата „първи тумор“ от метахронната група и 32,2% от солитарните тумори. Това означава, че солитарните КРК по-често са били в по-напреднал стадий отколкото метахронните тумори. По-отношение на хронологично първите тумори се наблюдава същата зависимост - в ранен стадий са 60% от лезиите в метахронната група и 32,2% от солитарните тумори. Вижда се, че като цяло туморите в метахронната група по-често са в по-ранен стадий, но малкият брой на стадираните по системата TNM тумори в метахронната група в отделните променливи „първи тумор“ и „втори тумор“ не предполага висока достоверност на такова твърдение. Като цяло е видна тенденцията, че туморите в метахронната група не са в по-напреднал стадий от солитарните. По-висока честота на метахронни лезии в по-ранен стадий отколкото при солитарните КРК е честа находка(284; 196; 258; 48; 221; 69) и може да се обясни с проследяване след първия тумор(48). Резултатите от анализирания по-горе сравнение показват, че сред пациентите със солитарен рак има група от болни, чиито първичен тумор е в ранен стадий при диагнозата и тази група на определен етап ще развие метахронен рак, който обаче отново ще е в ранен стадий и отново ще е с по-добра прогноза в сравнение със съответната група със солитарен рак. Не се установиха фактори които да разграничат тази група с цел нейното изследване.

Радикална оперативна намеса е постигната при 78,9% от хронологично вторите тумори в метакронната група и 80,5% от солитарните. По отношение на оперативните намеси за хронологично първите тумори при метакронните случаи е постигната радикална намеса в 84,2%. Тези резултати показват, че резектабилността и на първия и на втория тумор в метакронната група е била същата както при солитарните тумори. Вижда се също и разлика макар и минимална(5,3%) в дела на радикални намеси при „първи тумор“ и „втори тумор“ от метакронната група. Поради особеностите на лезиите в тези променливи се стига до извода, че хронологично вторите тумори в метакронната група са в по-малка, но незначителна степен резектабилни от хронологично първите тумори и почти в еднаква степен резектабилни както солитарните. В прегледаната литература на тази тематика са докладвани високи нива на радикални резекции при метакронни лезии(38).

2.4. Анализ на резултатите от сравнението на случаите със синхронни и метакронни тумори

Установените статистически значими различия по отношение на болничния престой между диагнозите на туморите се дължат на факта, че болничният престой на всеки от пациентите с метакронни тумори е сумарен престой от престоя за първия и втория първичен злокачествен тумор. В резултат на това болничният престой на пациентите с метакронни тумори е значително по-голям. Установените статистически значими различия по отношение на времевия интервал между диагнозите на туморите се дължи на критериите, използвани за класифицирането на туморите като синхронни или метакронни. Установената значително по-висока средна стойност на тромбоцитите в групата с метакронни тумори($p=0,038$) е находка, за която не са намерени данни в проучената литература ($341,55 \times 10^9/l$ спрямо

282,71x10⁹/l). При сравнителния анализ на другите коловествени променливи в двете групи не са установени статистически значими различия.

При сравнението по „стадий Т на първи тумор“ се установява, че в първи стадий няма случаи на синхронни лезии, а случаите с метакронни са 15,8%. Това означава, че от синхронните тумори в по-напреднал стадий няма лезии с Т1. Разликата не е статистически значима и е резултат от особеностите в критериите за „първи тумор“ и „втори тумор“. Това се доказва и от разпределението по стадий „Т1“ на втори тумор, където синхронните лезии имат значимо по-голям дял от метакронните(29,2% спрямо 7,9%), което е логично предвид факта, че в тази промелива попадат синхронните тумори в по-ранен стадий.

По-голяма част от синхронните тумори в по-висок стадий са били с метастази в лимфните възли отколкото хронологично вторите тумори в метакронната група, но разликата не е статистически значима(37,5% спрямо 18,4%). По отношение на „втори тумор“ с метастази в лимфните възли са 16,7% от синхронните тумори и 13,1% от лезиите в метакронната група. Тук се вижда, че въпреки че са сравнени синхронните тумори в по-ранен стадий с хронологично първите тумори в метакронната група, синхронните тумори отново са метастазирани по-често в лимфните възли. Тези резултати показват, че синхронните тумори са метастазирани по-често(но незначително) в лимфните възли отколкото туморите на пациентите с метакронни лезии. По-висок стадий на синхронните лезии е докладван от други проучвания(197; 115). Най-голяма пропорция имат случаите с Nx и в двете групи за „първи тумор“(33,3% и 52,6%) и „втори тумор“(45,8 и 34,2%).

Установява се, че синхронните тумори са били по-често с далечни метастази отколкото туморите в метакронната група и то по отношение както на „първи тумор“ така и на „втори тумор“(8,3%

спрямо 2,6% и за двете категории) като разликата не е статистически значима, а най-голям е дялът на лезиите с “Mx”. По-честа асоциация на синхронните тумори с далечни метастази е докладвана в прегледаната литература(243).

По отношение на стадия на „първи тумор“, въпреки че в първи стадий няма синхронни лезии, а метхронните са 35,3%, не е установена статистическа значимост. Тази разлика може да се дължи на описаните особености в категория „първи тумор“ по отношение на синхронните лезии и това се потвърждава от разпределението по „стадий на втори тумор“, където синхронните лезии в първи стадий имат по-голям дял от метхронните случаи(37,5% спрямо 20%). При сравнение по стадий за всички тумори в двете групи се наблюдава по-висока честота на първи стадий и по-ниска честота на четвърти стадий при метхронната група в сравнение със синхронната. Вижда се, че лезиите в ранен стадий(I-II) са с по-голям дял в метхронната група отколкото в синхронната(55,5% спрямо 45,8%). Това означава, че синхронните лезии са били по-често в по-напреднал стадий отколкото хронологично първите и вторите тумори в метхронната група. Тези резултати кореспондират с друго проучване, където е установен по-напреднал стадий на синхронните лезии(197).

Умеренодиференцираният карцином е най-често срещаният хистологичен тип на „първи тумор“ и при двете групи – 77,3% за синхронните лезии в по-напреднал стадий и 78,4% за хронологично вторите тумори от метхронната група. За степента на диференциация на „втори тумор“ се установява подобна пропорция, но вискодиференцирана лезия се среща по-често при синхронните (30% спрямо 16,1%), а нискодиференцирана лезия се среща по-често при метхронните(19,4% спрямо 10%). Разликата не е статистически значима, но показва, че синхронните тумори в по-ранен стадий са по-

често високодифернецирани отколкото хронологично първите тумори от метакронната група, които пък по-често са нискодифернецирани.

Близо половината от пациентите и в двете групи са имали аденоми в дебелото черво при операцията за дебелочревния тумор или първия дебелочревен тумор(45,8% от синхронните и 44,7% от метакронните случаи), което е показателно за асоциацията на множественит КРК с колоректални аденоми(206). Би било по-информативно такова сравнение да се направи за случаите само с дебелочревни тумори, но техният общ брой(синхронни+метакронни) е 32.

Разпределението по отношение на радикални оперативни намеси показва, че радикална намеса е постигната при 83,3% от синхронните лезии с по-висок стадий и 78,9% от хронологично вторите лезии на пациентите с метакронни тумори. Видно е, че синхронните тумори с по-напреднал стадий не са по-рядко резектабилни от метакронните, а дори напротив, но разликата не е статистически значима и е необходим по-голям брой случаи за по-точна оценка. Анализът на разпределението по радикални операции за „втори тумор“ показва по-голям дял на хронологично първите тумори от метакронната група(84,2% спрямо 62,5%). Този резултат на пръв поглед показва, че хронологично първите тумори в метакронната група са по-резектабилни от синхронните лезии в по-ранен стадий, но сред тези синхронни тумори има голям дял на неоперирани (25%). Като цяло се установява, че синхронните тумори са били в незначителна степен по-малко резектабилни от туморите в метакронната група, което се дължи в най-висока степен на това, че синхронните лезии по-често са били в напреднал стадий от туморите в метакронната група. По-голяма резектабилност на метакронни лезии се установява и в друго проучване(38).

Предоперативно са диагностицирани 83,4% от туморите сред синхронните лезии в по-напреднал стадий и 92,1% от хронологично вторите тумори в метахронната група. Тези резултати са на пръв поглед много обнадеждаващи, но при анализа на всички тумори в двете групи се вижда, че като цяло, както е отбелязано по-горе около 30% от синхронните тумори се пропускат предоперативно. Установеният висок процент(92,1%) в метахронната група в най-висока степен се дължи на проследяването на тези болни по-повод първия им тумор, като в някои проучвания 100% от метахронните тумори са диагностицирани следоперативно при проследяването за първия тумор(62). Освен това тези пациенти вече са преживели едно първично злокачествено заболяване и вероятно проявяват по-висока критичност относно клиничните симптоми на такова заболяване.

Химиотерапия след първия диагностициран тумор е проведена при 23,7% от метахронната група и 8,3% от синхронната, но в синхронната група повечето тумори са диагностицирани едновременно(времеви интервал = 0). Вижда се , че при около една четвърт от пациентите с метахронни тумори е проведена химиотерапия за хронологично първия тумор. Като се има предвид, че пациентите с метахронни тумори са с около една трета повече от синхронните би могло да се предположи, че определена част от метахронните тумори се дължат на проведената химиотерапия, но въпреки че химиотерапията увеличава риска от развитие на първични злокачествени заболявания(135), това развитие е мултифакторно(136; 16; 303; 318; 285; 324; 99) и подобно твърдение е с ниска степен на достоверност.

Установеният сравнително нисък процент на синхронни резекции(45,8%) от случаите на синхронни първични лезии се дължи на факта, че са включени както екстраколични, така и

екстраабдоминални тумори, които не са предмет на дейността на клиниката по хирургия и е по-информативно такава оценка да се направи за случаите само с дебелочревни тумори в синхронната група, но техният брой е недостатъчен да анализ с достоверни заключения.

Почти еднакви дялове имат пациентите със само дясна локализация на дебелочревните лезии в синхронната и метахронната група(20,8% и 23,7% съответно). Преобладаващи са случаите на само лява локализация и при двете групи(62,5% и 55,3% съответно). Лява и дясна локализация е по-характерна за пациентите от метахронната група(21,1% спрямо 16,7%). При анализа на разпределението по локализация на всички(общо) колоректални тумори в групите отново се установява, че почти еднакви дялове от лезиите в синхронната и метахронната група са с дясна локализация (33,3% спрямо 34,2%), но като цяло и в двете групи преобладава лявата локализация на колоректалните лезии, както е при солитарния КРК(50; 126).

Установява се статистически значимо по-голям процент на тотални колоноскопии при диагностицирането на хронологично първия дебелочревен тумор или дебелочревния тумор на пациентите с екстраколични тумори в синхронната група спрямо метахронната група(58,3% спрямо 21,1%). При значителна част от случаите с метахронни лезии(21,1% спрямо 8,3%) обаче не е проведена колоноскопия и това в най-голяма степен се дължи на дебелочревни тумори, диагностицирани преди масовото въвеждане на колонокопията в България. Освен това пациентите със синхронни тумори са 24 и не може да се твърди, че при такива случаи по-често се извършва тотална колоноскопия.

От резултатите се установява, че за туморите в синхронната група по-често са извършвани спешни оперативни намеси отколкото в метахронната група(16,7% спрямо 7,9% за „първи тумор“ и 8,3%

спрямо 2,6% за „втори тумор“). Тези резултати показват, че синхронните тумори по-често са асоциирани с усложнения, налагащи спешна оперативна намеса. Докладвано е, че около 10% от случаите със синхронни тумори имат прояви на обструкция(197).

3. Анализ на резултатите от сравнението на туморите

3.1. Анализ на резултатите от сравнението на всички тумори от множествената група и солитарната група

3.1.1. Групи – множествени/солитарни

При сравнителния анализ на всички тумори в групата с множествени такива се вижда, че множествените тумори са били значително по-често с T1($p<0,001$) отколкото солитарните(13,6% спрямо 4,1%), но техният дял е по-голям и в категория T4(19,7% спрямо 12,9%). Като цяло множествените тумори не са били локално по-авансирани от солитарните.

По отношение на статуса на лимфните възли се установява, че метастази в лимфните възли са установени в 22% от множествените тумори и 35,5% от солитарните тумори. Това е доказателство, че множествените първични тумори не метастазират по-често в лимфните възли от солитарните, а в това проучване дори се установява обратното. Този резултат потвърждава набелязаната по-рано в проучването тенденция, която е докладвана и от други проучвания(35; 32; 206;). Освен това тук се вижда запазване и на установената по-горе тенденция за висок процент на случаите с “Nx” и в двете групи, особено в множествената група(42,4%), което може да се дължи на някакви фактори при лимфната дисекция или фактори, свързани със съхранението и обработката на патологичния препарат от операцията. Делът на лезии с “Nx” обаче е значимо по-голям в групата с множествените тумори($p=0,004$). В определена степен това се дължи и на друга особеност при множествените тумори. Когато в препарата от операцията има два или повече синхронни тумора от един сегмент с

общ лимфен дренаж, стадиране по „N“ и „M“ се записва само за тумора в най-преднал стадий „T“. Може би значимо по-големият дял на лезии с “Nx” в множествената група се дължи на тази особеност на синхронните тумори. Достоверността на последното твърдение ще се провери в резултатите от сравнителния анализ на туморите от метакронната и солитарната група.

Установява се, че множествените тумори значимо по-рядко($p=0,002$) са били с доказани далечни метастази от солитарните(5,3% спрямо 12,6%) както и че дялът на множествените тумори, стадирани с „M0“ е по-голям този на солитарните(11,4% спрямо 4,4%). Все пак основният дял и в двете групи е този на категория „Mx“, което се дължи на записа в патологоанатомичното изследване, и не може да се твърди, че в действителност множествените тумори по-рядко имат далечни метастази при операцията както и обратното.

Сравнителният анализ по „степен на диференциация“ показва, че и в двете групи преобладават умеренодиференцирани лезии, но също и по-голям дял на вискодиференцирани лезии(15,3% спрямо 9,9%) както и по-малък дял на нискодиференцирани лезии(13,6% спрямо 17,1%) в групата на множествените тумори. Разликите не са значими и резултатите показват, че множествените лезии не са по-слабо диференцирани от солитарните, което е докладвано от други автори(301).

Резултатите по отношение на извършени радикални оперативни намеси в двете групи показват, че множествените тумори, подложени на оперативна намеса, не са в по-ниска степен резектабилни от солитарните. Радикални оперативни намеси са постигнати при около 80% и в двете групи. Този резултат също потвърждава набелязаните по-рано в проучването тенденции за високи нива на радикални намеси

при множествени първични злокачествени тумори, които са докладвани и цитирани в литературната справка(228).

3.1.2. Групи – синхронни/солитарни

Вижда се по-големият дял на лезии с T1 в синхронната група тумори(16,7% спрямо 4,1%), но дялът на лезии с T4 също е по-голям при синхронните тумори(18,5% спрямо 12,9%). Преобладават лезиите с T3 и в двете групи без статистически значими разлики и резултатите показват, че като цяло синхронните тумори не са били локално по-авансирани от солитарните, но T4-лезии са по-характерни за синхронната група.

Метастази в лимфните възли са имали 29,7% от синхронните и 35,5% от солитарните тумори. Това означава, че въпреки по-често срещаните лезии с T4 синхронните първични злокачествени тумори не метастазират по-често в лимфните възли от солитарните, което е находка установена и от други автори(35).

По отношение на доказани далечни метастази се виждат почти еднакви дялове и в двете групи(9,3% и 12,6%), което показва, че синхронните тумори са били толкова често с далечни метастази, колкото солитарните. Големият дял на случаите с „Mx“ (79,6% и 66,1%) се дължат на патологоанатомичния запис на стадирането.

По отношение на степента на диференциация на лезиите не се установяват статистически значими различия, но се вижда, че синхронните лезии не са с по-висок „grading“ от солитарните, а дори в случая слабодиференцираните лезии са по-характерни за солитарните тумори(17,1% спрямо 12,5%), но без наличие на статистическа значимост. Подобна зависимост е докладвана и преди като е установено, че 95% от множествените тумори са високо- и умеренодиференцирани(301).

По отношение на постигантите радикални оперативни намеси се установява, че въпреки установените незначителни разлики по отношение на стадия на злокачествения процес, в солитарната група е постигнат по-висок процент на радикални операции, но разликата е незначителна(80,5% спрямо 75,9%) и вероятно се дължи на по-големия дял на T4 лезии в синхронната група(18,5% спрямо 12,9%). Освен това и палиативните операции са значимо по-чести при солитарните тумори(11,3% спрямо 3,7%), а и делът на неоперирани лезии е два пъти по-голям в синхронната група(16,7% спрямо 7,5%).

3.1.3. Групи – метакхронни/солитарни

По отношение на стадий „T“ се установява, че лезиите от метакхронната група са с по-голям дял в стадий T1(11,5% спрямо 4,1%) и T4(20,5% спрямо 12,9%) но разликата при T4 не е значима и в общ план се вижда, че туморите от метакхронната група не са в по-напреднал стадий „T“ от солитарните тумори, а дори делът лезии с T1 е значимо по-голям($p=0,001$) в метакхронната група(11,5% спрямо 4,1%).

Пъвичните лезии в групата с метакхронни тумори не са метастазирани по-често в лимфните възли отколкото солитарните тумори, а точно обратното. С метастази в лимфните възли са 16,7% от туморите в метакхронната група и 35% от солитарните лезии, като разликата е статистически значима($p=0,009$). С “Nx” обаче са 43,6% от туморите в метакхронната група и 25,4% от солитарните тумори. Тази находка не може да се обясни с особеностите в стадирането на синхронни лезии и най-вероятно се дължи на описаните по-горе причини, което означава, че при тези случаи броят на лимфните възли в резецирания материал или броят на изследваните лимфни възли не е бил достатъчен за определяне на стадий „N”.

По отношение на наличието на далечни метастази се вижда, че делът на туморите с доказани далечни метастази е по-висок в солитарната група (12,6% спрямо 2,6%), а без далечни метастази са 17,9% от метакронните и 4,4% от солитарните тумори. Разликите са статистически значими ($p < 0,001$) и показват, че туморите в метакронната група по рядко са с доказани далечни метастази.

Преобладават умеренодиференцираните лезии и в двете групи (71,4% и 71%), която тенденция се установи и по-рано в проучването. Туморите от метакронната група не са с по-висок „grading“ от солитарните тумори, като нискодиференцираните лезии са били по-характерни за солитарните тумори (17,1% спрямо 14,3%).

Резултатите, касаещи радикалните оперативни намеси показват, че туморите в метакронната група не са по-малко резектабилни от солитарните тумори. Постигнат е почти еднакъв процент на радикални оперативни намеси в метакронната група и солитарната група (80,8% и 80,5% съответно). Според няколко доклада, ако вторият първичен тумор се диагностицира по-рано при проследяването поне 70-90% от тези пациенти могат да бъдат излекувани (299; 146; 266; 145; 206).

3.2. Анализ на резултатите от сравнението на дебелочревните тумори в групата с множествени тумори и солитарните КРК.

3.2.1. Групи множествени/солитарни

Аденокарциномът се среща при 97,1% от множествените и 98,2% от солитарните колоректални лезии.

И в двете групи преобладава лява локализация на процеса в колона, но дясната локализация на лезиите е по-честа при множествените тумори (32,3% спрямо 24%). Един доклад съобщава за

статистически значима по-честа дясна локализация на дебелочревните тумори при такива пациенти(203).

От сравнителния анализ по стадий „Т“ на туморите се вижда по-големият дял на лезии с Т4 в групата с множествени тумори(22,5% спрямо 12,9%), която тенденция се установи още при сравнителния анализ между всички тумори. Множествените тумори са по-често и в „Т1“(12,7% спрямо 4,1%) и като цяло установената статистическа значимост($p < 0,001$) се дължи в най-голяма степен на различията по отношение на броя тумори, за които няма патологоанатомично стадиране, които са 2,9% при множествените и 18% при солитарните колоректални тумори. Тези дялове в двете групи се дължат основно на неоперирани в клиниката лезии. В общ план може да се заключи, че колоректалните тумори от групата с множествени тумори не са локално по-авансирани от солитарните колоректални тумори.

Установява се също, че колоректалните тумори от групата с множествени тумори не са метастазирани по-често в лимфните възли отколкото солитарните, а дори напротив. Метастази в лимфните възли са имали 25,5% от множествените и 35,3% от солитарните тумори. Установената статистическа значимост се дължи в най-висока степен на категория „неопределен“($p < 0,001$) т.е. това са тумори, за които не е установен запис за статуса на лимфните възли на патологоанатомично стадиране или не са оперирани в клиниката. При множествените техният дял е 3,9%, а при солитарните – 18%. Тук се потвърждава тенденцията за значителен процент „Nx” и в двете групи, особено в групата с множествени тумори(45,1% спрямо 25,5%). Ако подобен резултат се установи и при сравнителния анализ между метахронната и солитарната група, това би означавало, че големият процент на лезии с „Nx” не се дължи на наличие на синхронни колоректални тумори от един сегмент в по-ранен стадий, които не са стадирани по “N”.

От анализа на резултатите по отношение на наличието на далечни метастази се вижда, че колоректалните тумори от групата с множествени тумори не са били по-често с доказани далечни метастази отколкото солитарните, а точно обратното(5,9% спрямо 12,6%).

Като цяло се установява, че колоректалните лезии в групата на множествените тумори по-често са в ранен стадий(51% спрямо 32,3%) отколкото солитарните КРК, което е установено и от други проучвания(301). Въпреки по-високата честота на лезии с „Т4“ при множествените тумори се вижда, че солитарните са метастазирали по-често в лимфните възли и по-често са в по-напреднал стадий. Този резултат потвърждава набелязаните по-рано в проучването тенденции, че множествените първични колоректални злокачествени тумори и КРК, асоциирани с екстраколични първични злокачествени тумори не са в по-напреднал стадий от солитарните(301; 203).

Въпреки че преобладаващият хистологичен тип е умеренодиференцираният аденокарцином и в двете групи, високодиференцираните лезии са по-характерни за множествената група(14,1% спрямо 9,9%), а нискодиференцираните лезии са по-чести при солитарните колоректални тумори(17,2% спрямо 10,3%). Друго проучване също докладва за по-голям дял на високо- и умеренодиференцирани КРК в групата с множествени първични тумори спрямо групата със солитарни КРК(301).

Въпреки по-големия дял на локално авансирани тумори в групата с множествени такива радикална оперативна намеса е постигната при почти еднакви дялове в двете групи(83,3% и 80,4%). Този резултат показва, че колоректалните тумори в групата с множествени тумори не са били по-малко резектабилни от солитарните КРК, което не е неочакван резултат и е докладвано и преди в литературата на тази тематика(228). Неоперирани и диагностицирани в клинката

инвазивни първични лезии съставляват 6,9% от колоректалните тумори в множествената група и 7,5% от солитарните колоректални тумори.

3.2.2. Групи – синхронни/солитарни

Прави впечатление, че при колоректалните тумори от синхронната група няма други хистологични типове освен аденокарциноми.

И тук най-честа е лявата локализация на лезиите и в двете групи, а дясната локализация е по-честа при синхронните колоректални тумори(34,8% спрямо 24%). Освен по-честата дясна локализация в синхронната група се вижда и много по-честа локализация на синхронни лезии в напречния колон(21,7% спрямо 4,4%) и за синхронните колоректални тумори тя е втората по-честота локализация(дори преди сигмата) след ректума, който е водещ сегмент на локализация и в двете групи(34,8% и 45,6%). Ректумът е най-честата сегментна локализация на КРК в България(3). Стана ясно, че КРК при пациенти с КРК и асоцииран екстраколчен първичен тумор са по-често с дясна локализация в сравнение със солитарния КРК(203; 354), но в литературната справка на тази тематика не се установи докладване за значимо по-честа локализация на синхронни лезии конкретно в напречния колон, изпреварваща дори сигмата.

Установява се, че делът на синхронните колоректални първични злокачествени тумори е по-голям при лезиите с „Т1“(15,2% спрямо 4,1%) и „Т4“(19,6% спрямо 12,9%). Тази тенденция, която се установи и по-рано сега се потвърждава в това сравнение, където и броят на синхронни тумори е по-голям. Няколко проучвания докладват, че синхронните първични злокачествени тумори са по-малко авансирани в сравнение със солитарните КРК (69; 333; 185; 121; 261).

По отношение на статуса на лимфните възли не са установени статистически значими разлики, но се вижда, че синхронните колоректални тумори не са метастазирали по-често в лимфните възли

от солитарните(32,6% спрямо 35,3%). Високият процент на „Nx” в синхронната група(35,3%), както е отбелязано по-горе може да се дължи на синхронни колоректални лезии в по-ранен стадий, които са в същия дебелочревен сегмент с тумора в по-напреднал T-стадий и не са стадираны по “N”.

Установи се, че колоректалните тумори от синхронната група не са асоциирани по-често с доказани далечни метастази отколкото солитарните колоректални тумори(8,7% спрямо 12,6%).

При сравнителния анализ върху стадия на заболяването не са установени статистически значими различия, но се вижда, че синхронните тумори не са били в по-напреднал стадий от солитарните. В ранен стадий са 45,8% от колоректалните тумори в синхронната група и 32,3% от солитарните колоректални лезии. Докладвана е по-висока честота на синхронни лезии в ранен стадий(207). Поради относително малкия брой стадираны синхронни колоректални тумори(24) не може да се твърди със сигурност, че тези тумори по принцип са в по-ранен стадий от солитарните.

Установените различия по отношение на степента на диференциация не са статистически значими, но високодиференцираните лезии са по-характерни за синхронните колоректални тумори(20,9% спрямо 9,9%), при които и нискодиференцираните лезии се срещат по-рядко, отколкото при солитарните(9,4% спрямо 17,2% съответно). Друго проучване също доклава, че няма значителна разлика в показатели като „grading“ и стадий между синхронната и солитарната група(155).

Резултатите по отношение на радикалните оперативни намеси показват, че синхронните колоректални тумори не са в по-ниска степен резектабилни от солитарните. Наблюдават се сходни нива на радикални оперативни намеси в двете групи(82,6% спрямо 80,4%), но

значително по-голям дял($p < 0,001$) на палиативните операции при солитарната група(11,3% спрямо 2,2%).

3.2.3. Групи – метакронни/солитарни

Разпределението по хистологичен тип показва, че аденокарциномът превалява в двете групи, но в метакронната група дялът на плоскоклетъчен карцином е неколкократно по-голям отколкото в солитарната група(3,6% спрямо 0,8%). Подобен резултат не е установен в литературната справка, но за да се твърди, че плоскоклетъчните лезии са по-характерни за колоректалните тумори от случаите с метакронни такива отколкото при солитарните КРК е необходим по-голям брой такива случаи, които в конкретния анализ са 56. По-интересното обаче е, че плоскоклетъчните лезии в метакронната група според документацията не са локализирани в ануса, а в ректума за разлика от тези случаи в солитарната група, където всички такива лезии са анални.

Като цяло преобладава лявата локализация и в двете групи, но дясната локализация е по-честа в метакронната група(30,4% спрямо 24%). Това не може да се обясни с характерните особености на тази група, в която пациентите са преживели операция за първия колоректален тумор, чиято локализация е предимно в левия колон, защото в групата са включени всички колоректални тумори от метакронната група.

При сравнението по стадий „Т“ отново се вижда, че лезиите с „Т1“ са по-чести в метакронната група(10,7% спрямо 4,1%), но за нея са по-чести и лезиите с Т4(25% спрямо 12,9%). Установената статистическа значимост се дължи в най-висока степен на различията в категория „неопределен“, в която има и случаи, които не са оперирани в клиниката(1,8% спрямо 18% от солитарните КРК). Все пак е виден двукратно по-големият дял на локално авансирани тумори(Т4) в

метахронната група(25% српямо 12,4%) и от този сравнителен анализа следва, че колоректалните тумори в метахронната група са по-често локално авансирани от тези в солитарната група. Този резултат кореспондира с друго проучване, в което е установено, че хронологично вторите първични тумори са в по-напреднал стадий(351).

Въпреки резултатите по отношение на локалния статус на първичните лезии се установява, че колоректалните тумори от метахронната група не са метастазирани по-често в лимфните възли от солитарните, а напротив. Метастази в лимфните възли са имали 19,6% от колоректалните тумори в групата с метахронни лезии и 35,3% от солитарните колоректални тумори. Големият дял на лезиите с “Nx”(50% в метахронната група и 25,5% в солитарната) не може да се обясни с наличието на синхронни лезии в по-ранен стадий в същия дебелочревен сегмент, които не са стадираны по “N”. В определена степен тази находка се дължи на факта, че при локализация на метахронен тумор близо до анастомозата от преходна резекция на това място вече е извършена лимфна дисекция при предходната операция. В използваната шеста ревизия на ръководството за стадиране на злокачествени заболявания на AJCC обаче има само препоръки за необходимия брой изследвани лимфни възли от препарата за точно стадиране. Освен това в конкретния сравнителен анализ са включени всички колоректални тумори от метахронната група. Следователно тази находка най-вероятно се дължи на фактори, свързани с лимфната дисекция или съхранението и обработката на резецирания дебелочревен сегмент. Като цяло се вижда, че броят на лимфните възли не е бил достатъчен за стадиране при половината от колоректалните тумори в метахронната група и една четвърт от солитарните колоректални тумори.

Видно е, че колоректалните лезии в метакронната група не са асоциирани по-често с доказани далечни метастази от солитарните колоректални тумори(3,6% спрямо 12,6%). Установената статистическа значимост($p=0,002$) се дължи в най-висока степен на различията в категория „неопределен“(3,6% спрямо 17%), в която освен липсата на стадиране по „M“ в резултата от патологоанатомичното изследване има и случаи, които не са оперирани в клиниката.

Резултатите показват, че като цяло колоректалните тумори от метакронната група са в по-ранен стадий от солитарните колоректални тумори. В ранен стадий(I-II) са 55,5% от колоректалните тумори в метакронната група и 32,3% от солитарните колоректалнитумори. Освен това четвърти стадий е бил по-характерен за солитарните тумори(20,4% спрямо 7,4%). Докладвано е, че метакронните КРК по-рядко са в напреднал стадий в сравнение със солитарните КРК(284; 196; 221; 258; 69). Това може да се дължи на проследяването след диагнозата на първия(хронологично) тумор(48) но в групата има пациенти с много по-голям времеви интервал между двете диагнози, отколкото е стандартният период на проследяване за злокачествено заболяване. Все пак пациентите с метакронни тумори вече са преживяли едно злокачествено заболяване и е вероятно те да са по-критични относно симптомите на проява на такова заболяване, което способства за по-ранно търсене на медицинска помощ и откриване на злокачествено заболяване в по-ранен стадий.

По отношение на степента на диференциация се вижда, че колоректалните тумори от метакронната група не са по-слабо диференцирани, а дори нискодиференцирани лезии са по-често срещани при солитарните тумори(17,2% спрямо 11,1%).

Въпреки двукратно по-големия дял на колоректални лезии с „T4“ в метакронната група, като цяло колоректалните тумори в тази група

не са били по-малко резектабилни от солитарните тумори. Радикална оперативна намеса е постигната при 83,9% от колоректалните тумори в метакронната група и 80,4% от солитарните колоректални тумори. Високи нива на радикални намеси за метакронни КРК са докладвани и от други автори(38).

4. Анализ на резултатите от сравнението между пациентите с множествени първични КРК и пациентите със солитарни КРК

От сравнителния анализ върху пациентите, които имат поне два първични злокачествени дбелочревни тумори се установи, че мъжете са значително повече от жените(81,3% спрямо 18,7%). Освен това делът на мъжете в тази група е значително по-голям от съответния дял в солитарната група(59,6%). Този резултат показва, че множествените първични колоректални злокачествени тумори се срещат по често сред мъжете в това проучване и мъжкият пол е рисков фактор за множествени първични колоректални тумори, което се докладва от редица проучвания(236; 351; 137; 256; 243; 197; 128; 284).

Подобно на солитарните колоректални тумори най-честата локализация на множествените първични колоректални тумори е ректумът(31%), последван от сигмата(19,7%), което е установено и в други проучвания на тази тематика(62). С дясна локализация са 32,3% от множествените колоректални тумори и 24% от солитарните, което е показателно за по-висока честота на дясно локализиращи лезии в множествената група. Асоциацията на множествените КРК с проксимална локализация се среща и в други проучвания(333; 197; 186; 344; 261; 243; 264; 284), а делът на множествени КРК с дясна локализация в това проучване е много сходен с цитирания в литературния обзор мета анализ върху 2025 случая само с множествени КРК(143).

По отношение на стадирането се вижда, че в ранен стадий(I-II) са били 50% от множествените първични колоректални тумори и 32,2% от солитарните колоректални тумори. Това показва, че множествените първични колоректални тумори не са в по-напреднал стадий от солитарните, а дори напротив, но разликите не са статистически значими. Тези резултати кореспондират с други проучвания, които не установяват съществени разлики в стадия между множествени и солитарни КРК(69; 333; 185; 121; 261; 155; 221; 258; 69)

Резултатите от сравнителния анализ на степента на диференциация на дебелочревните лезии показват, че високодиференцираните лезии са по-чести сред случаите с множествени първични колоректални тумори(19,7% спрямо 8,7%) и то значимо по-често($p=0,033$), а освен това нискодиференцираните лезии са близо два пъти по-често срещани при солитарните колоректални тумори(15,2% спрямо 7%). В литературната справка по отношение на хистологичния вариант на множествените КРК се докладва, че аденокарциноми са около 89%(50; 143).

Изследването на броя радикални оперативни намеси при случаите с множествени първични колоректални тумори показва, че тези тумори са в еднаква степен резектабилни както солитарните колоректални тумори. Радикална оперативна намеса е постигната при 83,1% от множествените колоректални тумори и 80,5% от солитарните такива, а палиативна операция е направена при 8,5% и 11,3% съответно. Подобни резултати се докладват и от други автори според които процентът на радикални резекции при множествените КРК е бил висок и прогнозата е добра(143; 38; 333).

5. Анализ на резултатите за случаите с КРК и екстраколичен първичен злокачествен тумор

Разпределението по пол на пациентите с дебелочревни и екстраколични първични злокачествени тумори показва почти еднакво разпределение за двата пола сред тези пациенти и тези случаи не са по-чести при мъжкия пол, а се срещат малко, но незначително по-често сред жените в това проучване(53% спрямо 47%). Други автори също докладват за липса на значителни разлики в разпределението по пол сред тези случаи(354), а някои докладват за по-честа асоциация с женския пол(316; 175). От разпределението по възрастови групи се вижда, че за разлика от почти развномерното разпределение при пациентите с множествени КРК в трите възрастови групи тук повече от половината пациенти са на възраст 70 години и повече, което в най-висока степен се дължи на големия дял на жените в тази група, за които се установи, че са с по-висока средна възраст от мъжете в това проучване.

От разпределението по локализация е видно, че най-често срещани екстраколични първични злокачествени тумори асоциирани с първичен злокачествен дебелочревен тумор са туморите на репродуктивната система, които съставляват половината от всички екстраколични тумори(50,2%). Асоциацията на КРК с първични злокачествени тумори на репродуктивната система се докладва от много проучвания(22; 206; 222; 129; 112; 70). Ако тези случаи се изключат както е направено в няколко проучвания на тази тематика с обяснението, че тези първични лезии са хормонозависими, най-често срещаният екстраколичен тумор е стомашният рак съставляващ една трета(33%) от всички екстраколични локализации. Това означава, че ако се изключат първичните тумори на репродуктивната система, първичните злокачествени тумори на дебелото черво най-често са асоциирани със стомашен карцином подобно на редица други

проучвания(348; 26; 255; 207; 228; 204; 354), а както беше споменато в литературния обзор стомашният и КРК често се развиват като втори последващ тумор, независимо от локализацията на първия(322).

6. Анализ на резултатите за болничния престой

От сравнителния анализ върху болничния престой на пациентите се установи значително по-дълъг среден болничен престой на пациентите с множествени тумори($p < 0,001$). Вижда се, че значително по-големият болничен престой на пациентите с множествени тумори се дължи основно на пациентите с метакронни тумори, чиито болничен престой е значимо по-дълъг от престоя на пациентите със синхронни тумори($p < 0,001$) и пациентите със солитарни тумори($p < 0,001$), а престоят на пациентите със синхронни тумори е само с малко повече от два дни по-дълъг от този при солитарната група(19,96 дни спрямо 17,16 дни). Тези значими разлики се дължат на споменатите особености в записа на болничния престой за пациентите с неедновременно диагностицирани и резециарни тумори, където е записан сумарният болничен престой за хронологично първия и втория злокачествен тумор. Установеният среден болничен престой(17,16 дни) на пациентите със солитарен КРК е по-дълъг от докладвания в литературата – 11,7 дни към 2012г. като този докладван престой е среден за няколко десетилетия(287).

7. Анализ на резултатите за преживяемостта

Резултатите, показващи незначителни разлики в стадия на първичните злокачествени заболявания между пациентите с множествени и тези със солитарни тумори много точно се отразяват в изчислената преживяемост на пациентите. Резултатите показват сходна обща преживяемост на пациентите от двете групи, като за солитарната

група тя е била малко, но незначително, по-добра(45,1 спрямо 44,7 месеца). Изчислената обща преживяемост е за почти седем годишен период(началото на 2008г до трети декември 2014г). Много сходни резултати са докладвани нерядко в литературата на тази тематика(317; 145; 152; 131; 129). Все пак от разпределението по възрастови групи се вижда, че в групата на множествените тумори пациентите над 69 годишна възраст съставляват по-голям дял отколкото при пациентите със солитарни тумори(45,2% спрямо 35,7%). Докладвано е, че наличието на множествени тумори не е самостоятелен прогностичен фактор за преживяемостта при пациенти с КРК (150).

При сравнението между общата преживяемост в синхронната и солитарната група се установява сходна обща преживяемост на пациентите от двете групи или малко, но незначително по-лоша обща преживяемост в синхронната група(45,1 спрямо 40 месеца). Малко по-лоша преживяемост на случаите със синхронни първични тумори е установена и от друго проучване(35).

Общата преживяемост на пациентите с метакронни тумори е сходна или малко, но незначително по-добра от тази при пациентите със солитарни тумори(47,4 спрямо 45,1 месеца). Докладвано е, че ако вторият първичен тумор се диагностицира по-рано при проследяването поне 70-90% от тези пациенти могат да бъдат излекувани (299; 146; 266; 145; 206).

Като цяло се установява по-добра обща преживяемост на пациентите с метакронни тумори отколкото на пациентите със синхронни тумори, но разликата не е статистически значима.

При сравнението по пол се установява сходна обща преживяемост при мъжете и жените със солитарни тумори(43,1 и 47 месеца съответно), но жените с множествени тумори са със значително по-голяма($p=0,047$) преживяемост от мъжете с такива тумори(56,6 спрямо 37,9 месеца).

Преживяемостта закономерно намалява съответно на покачването на стадия. При изчислението на преживяемостта във връзка със стадия в групата с множествени тумори е използван стадия на хронологично последния диагностициран първичен тумор от метакронната група и на тумора в най-напреднал стадий от синхронната група. Прави впечатление изчислената по-добра преживяемост за четвърти стадий спрямо трети стадий сред пациентите с множествени тумори. Това се дължи в най-висока степен на малкия брой стадирани тумори в категория „първи тумор“, където са синхронните тумори в по-напреднал стадий и хронологично вторите тумори на пациентите с метакронни такива, като в четвърти стадий са трима пациенти от множествената група, двама от които са живи към края на периода на проследяване(03.12.2014г). Малкият брой стадирани тумори в отделните категории „първи тумор“, „втори тумор“ и т.н.(общо 51) се дължи на големия брой случаи с “Nx” в патологоанатомичното стадиране. Установява се сходна преживяемост за съответния стадий на пациентите от групата с множествени и групата със солитарни тумори, без статистически значими различия. Установената двукратно по-голяма преживяемост за четвърти стадий в множествената група се дължи на описаните по-горе фактори. За останалите стадии се установява малко, но-незначително по-добра преживяемост на пациентите със солитарни колоректални тумори, но както вече бе споменато, делът на пациентите на възраст над 69 години е по-голям с около 10% в групата с множествени тумори.

Налице е сходна 5-годишна преживяемост на пациентите от двете групи като тя за разлика от общата преживяемост е малко по-добра за групата с множествени тумори(46 спрямо 42,9%), което в случая точно кореспондира с установената малко по-висока честота на първични лезии в ранен стадий в групата с множествени тумори. Други автори също докладват за по-добра 5-годишна преживяемост на пациентите с

множествени КРК и асоциирани есктраколични първични злокачествени тумори(44). Въпреки че периодът на проследяване при общата преживяемост е по-дълъг(почти 7 години), поради по-големия дял на пациенти в напреднала възраст в групата с множествени тумори 5-годишната преживяемост в случая е по-информативна.

Сравнителният анализ на общата преживяемост между групата със солитарни колоректални тумори и групата с множесвени първични колоректални тумори показва почти еднаквата обща преживяемост на пациентите с множествени първични колоректални тумори и тези със солитарни колоректални тумори(46,3 и 45,1 месеца съответно). 5-годишната преживяемост в двете групи също е сходна, но малко по-добра за пациентите с множествени колоректални тумори(45,7 спрямо 42,9%), което кореспондира с установената по-висока честота на лезии в ранен стадий сред пациентите с множествени КРК. Установената преживяемост на пациентите със солитарни КРК кореспондира с данните на националния раков регистър в България(6), но е с около 10-15% по-ниска от средните нива за северна, западна и южна Европа към 2012г.(53; 325). Докладвано е, че 5-годишната преживяемост при пациенти, оперирани за множествени първични колоректални тумори не се различава от тази за пациенти със солитарни тумори (69; 333; 116). В общ план може със сигурност да се твърди, че преживяемостта на пациентите с множествени тумори не е по-лоша от тази на пациентите със солитарни тумори в това проучване.

VI

Изводи

1. Наличието на множествени първични злокачествени колоректални тумори не е самостоятелен прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с такава патология, което предполага еднаква прогноза за тези пациенти в сравнение с пациентите със солитарни първични злокачествени тумори и оправдава търсенето на радикален подход в лечението въпреки напредналата възраст на болните.
2. Установената по-честа дясна локализация в колона на множествените първични колоректални злокачествени тумори, както и на КРК, асоциирани с екстраколични първични злокачествени тумори налага необходимостта от извършване на тотална колоноскопия при тези пациенти, особено поради установеното ниво на пропуски(30%) в предоперативната диагноза на синхронните тумори.
3. Установената асоциация на мъжкия пол и захарен диабет с множествени първични КРК налага необходимостта от внимателна клинична оценка на пациенти от мъжки пол с КРК.
4. Големият времеви интервал между диагнозите на първия и втория злокачествен тумор, който достига 21 години в това проучване, предполага по-дълъг период от стандартния за проследяване на тези пациенти.
5. Значителният брой тумори, стадирани с “Nx” в групата с метакронни тумори(около 50%) като цяло не налага модифициране на

оперативния подход в лимфната дисекция при тези случаи основно поради установената малко по-добра 5-годишна преживяемост на пациентите с метакронни тумори спрямо тези със солитарни.

6. Установената асоциация на КРК с първични злокачествени тумори на репродуктивната система и стомашен рак налага прецизна клинична оценка и внимателно проследяване на съответните пациенти, при което трябва да се мисли за КРК или споменатите екстраколични тумори в зависимост вида на първия дианостициран злокачествен тумор.

7. Установената сравнително голяма продължителност на болничния престой при операцията за КРК на пациентите със солитарен КРК в сравнение с докладвания в литературната справка предполага търсенето на подходи за намаляване на този престой, който е свързан със значителни разходи за лечебното заведение.

8. Двукратно по-дългият времеви интервал между диагнозите на първия и втория тумор при жените спрямо този при мъжете и значимо по-добрата преживяемост на жените с множествени тумори предполага модификация на подхода при проследяването на тези случаи според пола.

VII

Приложения

Приложение 1. Обобщаващи статистически характеристики на количествените променливи по пол и възрастови групи.

Hb (хемоглобин)	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	122,47	21,93	17,90	124,50	80,00	166,00	106,75	139,00
Мъже	40	125,15	23,46	18,74	127,00	80,00	166,00	107,50	142,75
Жени	22	117,59	18,33	15,59	116,50	82,00	148,00	106,00	133,75
≤59 г.	16	126,06	23,89	18,95	125,00	82,00	166,00	107,50	142,75
60-69 г.	18	126,28	20,73	16,42	131,50	83,00	155,00	109,00	140,25
≥70 г.	28	117,96	21,45	18,19	120,00	80,00	163,00	103,00	127,00
WBC (левкоцити)	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	9,86	8,26	83,75	8,50	2,40	68,80	6,46	11,08
Мъже	40	10,60	10,02	94,46	8,70	2,40	68,80	6,70	11,83
Жени	22	8,51	2,97	34,85	7,95	4,31	15,90	6,17	10,78
≤59 г.	16	10,24	3,08	30,04	9,20	5,70	15,90	8,50	12,80
60-69 г.	18	11,41	14,65	128,34	8,05	2,40	68,80	6,18	10,60
≥70 г.	28	8,64	3,24	37,44	7,85	4,31	17,10	6,28	10,60
Thr(тромбоцити)	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	318,77	109,19	34,25	302,00	145,00	635,00	232,75	365,75
Мъже	40	318,20	118,87	37,36	302,00	145,00	635,00	221,00	383,00
Жени	22	319,82	91,60	28,64	305,50	157,00	518,00	256,25	357,25
≤59 г.	16	347,50	98,64	28,39	331,50	189,00	518,00	269,00	416,00
60-69 г.	18	287,67	87,85	30,54	275,00	146,00	471,00	222,25	339,00
≥70 г.	28	322,36	124,60	38,65	299,50	145,00	635,00	216,25	383,00
СУЕ (скорост на утаяване на еритроцитите)	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	45	33,47	26,58	79,40	25,00	4,00	95,00	11,00	51,00
Мъже	30	32,64	28,53	87,40	24,00	4,00	90,00	8,00	60,50
Жени	15	35,13	23,01	65,50	31,00	10,00	95,00	16,00	46,00
≤59 г.	12	33,08	30,91	93,44	26,50	4,00	95,00	8,50	51,75
60-69 г.	15	30,95	24,30	78,52	22,00	4,00	80,00	16,00	46,00
≥70 г.	18	35,83	26,68	74,45	27,00	5,00	90,00	11,50	60,50
Fb (фибриноген)	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	49	4,95	1,51	30,52	4,43	2,58	8,90	3,74	6,25
Мъже	29	4,91	1,53	31,09	4,34	2,58	7,80	3,62	6,54

Жени	20	5,01	1,53	30,46	4,70	2,80	8,90	3,87	6,15
≤59 г.	12	5,17	1,48	28,64	4,84	2,58	7,28	4,00	6,38
60-69 г.	14	5,11	1,66	32,44	4,52	3,45	7,80	3,62	6,91
≥70 г.	23	4,74	1,47	31,10	4,34	2,80	8,90	3,82	5,50
СА 19-9	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	43	30,77	78,89	256,43	10,35	0,00	490,50	4,60	20,60
Мъже	28	42,50	96,11	226,15	13,85	0,00	490,50	6,48	29,35
Жени	15	8,87	8,27	93,22	6,48	0,00	25,95	1,50	13,36
≤59 г.	9	16,53	21,25	128,55	7,93	0,60	56,64	3,50	31,32
60-69 г.	13	50,90	132,87	261,03	13,16	0,60	490,50	5,99	22,78
≥70 г.	21	24,40	43,58	178,61	13,63	0,00	194,87	5,08	22,20
СЕА	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	43	8,19	19,59	239,31	2,44	0,50	98,67	1,27	5,40
Мъже	28	10,46	24,02	229,59	2,06	0,50	98,67	1,10	5,25
Жени	15	3,94	3,03	76,98	3,18	0,54	10,69	1,99	6,10
≤59 г.	10	2,76	1,58	57,38	2,69	0,50	5,40	1,45	4,04
60-69 г.	13	5,89	7,92	134,28	3,98	0,54	29,63	1,05	8,59
≥70 г.	20	12,39	27,75	223,97	2,13	0,50	98,67	1,78	5,94
INR	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	60	1,16	0,50	42,58	1,07	0,80	4,45	0,98	1,19
Мъже	38	1,25	0,61	48,66	1,09	0,80	4,45	1,02	1,25
Жени	22	1,02	0,11	10,34	1,03	0,82	1,17	0,95	1,12
≤59 г.	14	1,07	0,16	15,05	1,04	0,82	1,37	0,96	1,19
60-69 г.	18	1,06	0,19	18,03	1,01	0,80	1,55	0,93	1,14
≥70 г.	28	1,28	0,69	53,86	1,11	0,83	4,45	1,03	1,19
Протромбиново време	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	53	14,42	4,77	33,05	13,60	10,50	43,60	12,60	14,35
Мъже	35	15,19	5,68	37,39	13,90	10,50	43,60	12,90	15,20
Жени	18	12,93	1,19	9,24	12,90	10,70	15,30	12,08	13,75
≤59 г.	12	13,48	1,75	12,98	13,40	11,10	16,70	12,15	14,15
60-69 г.	18	13,66	2,20	16,08	12,85	10,50	19,70	12,48	14,28
≥70 г.	23	15,50	6,80	43,86	13,70	10,70	43,60	13,30	14,90
Кръвна захар	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	5,86	1,80	30,76	5,46	3,10	12,50	4,80	6,13
Мъже	40	6,16	2,09	34,01	5,70	3,10	12,50	4,80	6,93
Жени	22	5,32	0,91	17,12	5,35	3,90	8,40	4,70	5,80
≤59 г.	16	6,19	2,40	38,74	5,65	3,10	12,00	4,73	7,38
60-69 г.	18	6,07	2,11	34,71	5,49	3,90	12,50	4,70	6,63
≥70 г.	28	5,54	1,07	19,32	5,46	3,30	8,40	4,81	5,90
Общ белтък	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	56	63,81	10,23	16,04	66,45	41,00	81,00	54,70	72,00

Мъже	36	63,86	11,06	17,32	67,00	43,00	81,00	53,23	73,15
Жени	20	63,73	8,82	13,84	64,95	41,00	75,00	58,25	71,83
≤59 г.	14	66,05	6,89	10,43	67,00	53,90	75,00	61,75	72,25
60-69 г.	18	61,60	10,92	17,72	63,00	43,00	76,90	53,00	70,75
≥70 г.	24	64,16	11,34	17,67	66,75	41,00	81,00	54,18	73,68
Албумин	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	50	35,31	6,95	19,68	35,80	16,00	47,20	30,60	41,00
Мъже	31	35,42	7,50	21,18	36,59	16,00	47,20	29,10	41,00
Жени	19	35,13	6,13	17,46	34,00	20,70	44,50	31,00	40,70
≤59 г.	12	38,26	5,39	14,08	40,00	28,30	44,50	33,63	41,75
60-69 г.	17	34,99	6,78	19,37	34,00	24,00	45,00	29,50	41,00
≥70 г.	21	33,89	7,63	22,52	34,00	16,00	47,20	29,90	40,35
Времени интервал между туморите в месеци	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	55,66	80,38	144,41	13,50	0,00	261,00	0,00	72,50
Мъже	40	40,41	69,96	173,11	9,50	0,00	261,00	0,08	52,75
Жени	22	83,39	91,82	110,11	35,00	0,00	240,00	0,00	173,75
≤59 г.	16	45,06	77,33	171,61	11,50	0,00	240,00	1,25	58,50
60-69 г.	18	56,44	91,81	162,65	6,00	0,00	246,00	0,00	89,75
≥70 г.	28	61,21	76,61	125,15	28,75	0,00	261,00	1,25	80,38
Болничен престой в дни	N	Mean	SD	V%	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Общо	62	28,47	13,92	48,91	26,00	3,00	74,00	18,00	34,25
Мъже	40	28,83	13,01	45,14	26,00	3,00	68,00	20,00	34,75
Жени	22	27,82	15,75	56,63	26,50	4,00	74,00	17,25	34,25
≤59 г.	16	25,25	10,98	43,47	24,50	4,00	44,00	17,50	34,75
60-69 г.	18	30,06	14,14	47,05	26,00	14,00	57,00	18,00	41,75
≥70 г.	28	29,29	15,39	52,54	27,50	3,00	74,00	18,25	34,00

Приложение 2. Честотни разпределения на категориите променливи по пол и възрастови групи

ИНЗД	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Да	12 (30)	2 (9,1)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	14 (22,6)
Не	28 (70)	20 (90,9)	11 (68,8)	15 (83,3)	22 (78,6)	48 (77,4)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
ИЗЗД	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Не	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)

Холецистектомия в миналото	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Да	1 (2,5)	3 (13,6)	0 (0)	1 (5,6)	3 (10,7)	4 (6,5)
Не	39 (97,5)	19 (86,4)	16 (100)	17 (94,4)	25 (89,3)	58 (93,5)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Апендектомия в миналото	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Да	6 (15,0)	6 (27,3)	1 (6,3)	3 (16,7)	8 (28,6)	12 (19,4)
Не	34 (85,0)	16 (72,3)	15 (93,8)	15 (83,3)	20 (71,4)	50 (80,6)
Общо	40 (100)	22	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Образни данни за далечни метастази	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Да	4 (10)	3 (13,6)	1 (6,3)	1 (5,6)	5 (17,9)	7 (11,3)
Не	36 (90)	19 (86,4)	15 (93,8)	17 (94,4)	23 (82,1)	55 (88,7)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
T на първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	2 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,6)	2 (3,2)
1	4 (10)	2 (9,1)	1 (6,3)	1 (5,6)	4 (14,3)	6 (9,7)
2	6 (15)	7 (31,8)	4 (25)	3 (16,7)	6 (21,4)	13 (21)
3	13 (32,5)	9 (40,9)	7 (43,8)	7 (38,9)	8 (28,6)	22 (35,5)
4	14 (35)	2 (9,1)	3 (18,8)	5 (27,8)	8 (28,6)	16 (25,8)
x	1 (2,5)	2 (9,1)	1 (6,3)	1 (5,6)	1 (3,6)	3 (4,8)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
N на първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	2 (7,1)	3 (4,8)
0	9 (22,5)	6 (27,3)	7 (43,8)	2 (11,1)	6 (21,4)	15 (24,2)
1	8 (20)	3 (13,6)	1 (6,3)	7 (38,9)	3 (10,7)	11 (17,7)
2	3 (7,5)	2 (9,1)	2 (12,5)	1 (5,6)	2 (7,1)	5 (8,1)
x	18 (45)	10 (45,5)	6 (37,9)	7 (38,9)	15 (53,5)	28 (45,2)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
M на първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	2 (7,1)	3 (4,8)
0	2 (5)	2 (9,1)	3 (18,8)	0 (0)	1 (3,6)	4 (6,5)
1	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	2 (11,1)	1 (3,6)	3 (4,8)
x	34 (85)	18 (81,8)	13 (81,3)	15 (83,3)	24 (85,7)	52 (83,8)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Стадий на първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1	2 (9,5)	4 (36,4)	3 (30)	1 (10)	2 (16,7)	6 (18,8)
2	7 (33,3)	2 (18,2)	4 (40)	1 (10)	4 (33,3)	9 (28,1)
3	10 (47,6)	4 (36,4)	3 (30)	6 (60)	5 (41,7)	14 (43,8)
4	2 (9,5)	1 (9,1)	0 (0)	2 (20)	1 (8,3)	3 (9,4)
Общо	21 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	12 (100)	32 (100)
T на втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	7 (17,5)	2 (9,1)	1 (6,3)	4 (22,2)	4 (14,3)	9 (14,5)
1	5 (12,5)	5 (22,7)	2 (12,5)	3 (16,7)	5 (17,9)	10 (16,1)
2	9 (22,5)	5 (22,7)	3 (18,8)	3 (16,7)	8 (28,6)	14 (22,6)
3	11 (27,5)	7 (31,8)	4 (25)	4 (22,2)	10 (35,7)	18 (29)
4	5 (12,5)	2 (9,1)	4 (25)	3 (16,7)	0 (0)	7 (11,3)

х	3 (7,5)	1 (4,5)	2 (12,6)	1 (5,6)	1 (3,6)	4 (6,4)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
№ на втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	9 (22,5)	5 (22,7)	2 (12,5)	6 (33,3)	6 (21,4)	14 (22,6)
0	8 (20)	7 (31,8)	4 (25)	4 (22,2)	7 (25)	15 (24,2)
1	3 (7,5)	2 (9,1)	2 (12,5)	2 (11,1)	1 (3,6)	5 (8,1)
2	3 (7,5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	3 (10,7)	4 (6,5)
х	17 (42,5)	7 (31,8)	8 (50)	5 (27,8)	11 (39,3)	24 (38,8)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
М на втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	8 (20)	5 (22,7)	1 (6,3)	6 (33,3)	6 (21,4)	13 (21)
0	5 (12,5)	6 (27,3)	5 (31,3)	1 (5,6)	5 (17,9)	11 (17,7)
1	2 (5)	1 (4,5)	2 (12,5)	1 (5,6)	0 (0)	3 (4,8)
х	25 (62,5)	10 (45,5)	8 (50,1)	10 (55,5)	17 (60,7)	35 (56,5)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Стадий на втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1	5 (35,7)	0 (0)	1 (20)	2 (33,3)	2 (28,6)	5 (27,8)
2	3 (21,4)	3 (75)	2 (40)	1 (16,7)	3 (42,9)	6 (33,3)
3	5 (35,7)	0 (0)	1 (20)	2 (33,3)	2 (28,6)	5 (27,8)
4	1 (7,1)	1 (25)	1 (20)	1 (16,7)	0 (0)	2 (11,1)
Общо	14 (100)	4 (100)	5 (100)	6 (100)	7 (100)	18 (100)
Т на трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1	3 (60)	1 (100)	1 (50)	1 (100)	2 (66,7)	4 (66,7)
2	2 (40)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (33,3)	2 (33,3)
Общо	5 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (100)
№ на трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	35 (87,5)	21 (95,5)	14 (87,5)	17 (94,4)	25 (89,3)	56 (90,3)
х	5 (12,5)	1 (4,5)	2 (12,5)	1 (5,6)	3 (10,7)	6 (9,7)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
М на трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	35 (87,5)	21 (95,5)	14 (87,5)	17 (94,4)	25 (89,3)	56 (90,3)
1	1 (2,5)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)
х	4 (10)	1 (4,5)	1 (6,3)	1 (5,6)	3 (10,7)	5 (8,1)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Т на четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Общо	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
№ на четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	39 (97,5)	21 (95,5)	16 (100)	17 (94,4)	27 (96,4)	60 (96,8)
х	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,6)	2 (3,2)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
М на четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределен	39 (97,5)	21 (95,5)	16 (100)	17 (94,4)	27 (96,4)	60 (96,8)
х	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,6)	2 (3,2)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)

Степен на диференциация(G) на първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	3 (7,7)	2 (10)	1 (6,7)	1 (5,9)	3 (11,1)	5 (8,5)
2-умеренодиференциран	30 (76,9)	16 (80)	12 (80)	14 (82,4)	20 (74,1)	46 (78)
3-нискодиференциран	5 (12,8)	2 (10)	2 (13,3)	1 (5,9)	4 (14,8)	7 (11,9)
4-недиференциран	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	1 (1,7)
Общо	39 (100)	20 (100)	15 (100)	17 (100)	27 (100)	59 (100)
Степен на диференциация(G) на втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	8 (24,2)	3 (16,7)	4 (28,6)	3 (25)	4 (16)	11 (21,6)
2-умеренодиференциран	19 (57,6)	12 (66,7)	9 (64,3)	7 (58,3)	15 (60)	31 (60,8)
3-нискодиференциран	6 (18,2)	2 (11,1)	1 (7,1)	2 (16,7)	5 (20)	8 (15,7)
4-недиференциран	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (2)
Общо	33 (100)	18 (100)	14 (100)	12 (100)	25 (100)	51 (100)
Степен на диференциация(G) на трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	3 (60)	1 (100)	1 (50)	1 (100)	2 (66,7)	4 (66,7)
2-умеренодиференциран	2 (40)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (33,3)	2 (33,3)
Общо	5 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (100)
Степен на диференциация(G) на четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	1	1	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2
Общо	1	1	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2
Фамилна обремененост	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Няма данни	20 (50)	15 (68,2)	7 (43,8)	12 (66,7)	16 (57,1)	35 (56,5)
Да	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,6)
Не	19 (47,5)	7 (31,8)	9 (56,3)	5 (27,8)	12 (42,9)	26 (41,9)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Брой аденоми при операцията или операцията за първия дебелочревен тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
0	20 (50)	14 (63,6)	8 (50)	8 (44,4)	18 (64,3)	34 (54,8)
1	10 (25)	4 (18,2)	5 (31,3)	6 (33,3)	3 (10,7)	14 (22,6)
2	4 (10)	3 (13,6)	2 (12,5)	4 (22,2)	1 (3,6)	7 (11,3)
3	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	2 (3,2)
4	2 (5)	1 (4,5)	1 (6,3)	0 (0)	2 (7,1)	3 (4,8)
5	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
6	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Брой на туморите	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
2	35 (87,5)	21 (95,5)	14 (87,5)	17 (94,4)	25 (89,3)	56 (90,3)
3	4 (10)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	2 (7,1)	4 (6,5)
4	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,6)	2 (3,2)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Група-синхр.-метахр.	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
синхронни	18 (45)	6 (27,3)	7 (43,8)	9 (50)	8 (28,6)	24 (38,7)
метахронни	22 (55)	16 (72,7)	9 (56,3)	9 (50)	20 (71,4)	38 (61,3)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)

1-радикална	31 (77,5)	19 (86,4)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	50 (80,6)
2-палиативна	5 (12,5)	1 (4,5)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	6 (9,7)
5-неопериран	3 (7,5)	2 (9,1)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	5 (8,1)
6-нерадикална	1 (2,5)	0 (0)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	1 (1,6)
Общо	40 (100)	22 (100)	5 (31,3)	3 (16,7)	6 (21,4)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-радикална	28 (70)	19 (86,4)	12 (75)	12 (66,7)	23 (82,1)	47 (75,8)
2-палиативна	2 (5)	0 (0)	1 (6,3)	1 (5,6)	0 (0)	2 (3,2)
3-експлоративна лапаротомия	1 (2,5)	1 (4,5)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
4-орхиектомия	3 (7,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	2 (7,1)	3 (4,8)
5-неопериран	6 (15)	1 (4,5)	0 (0)	4 (22,2)	3 (10,7)	7 (11,3)
6-нерадикална	0 (0)	1 (4,5)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-радикална	5 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (100)
Общо	5 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (100)
Радикална/палиативна операция за четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-радикална	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Общо	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Диагностициране на колоректалните тумори при първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-колоноскопия	33 (82,5)	16 (72,7)	12 (75)	14 (77,8)	23 (82,1)	49 (79)
2-иригография	1 (2,5)	4 (18,2)	3 (18,8)	0 (0)	2 (7,1)	5 (8,1)
3-ректално туше	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,6)
4-на операция за херния	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
5-на операция за илеус	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	2 (11,1)	1 (3,6)	3 (4,8)
7-на операция за перитонит	3 (7,5)	0 (0)	1 (6,3)	1 (5,6)	1 (3,6)	3 (4,8)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Следоперативни усложнения	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
0-няма	24 (60)	17 (77,3)	12 (75)	12 (66,7)	17 (60,7)	41 (66,1)
1-плеврален излив	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
10-супурация	4 (10)	0 (0)	2 (12,5)	1 (5,6)	1 (3,6)	4 (6,5)
11-декубитус	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
12-перитонит	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,6)
13-белодробна тромбемболия; 14-инсулт; 6-екзитус	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
15-сепсис; 6-екзитус	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,6)
16-илеус	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
2-пневмония	2 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,6)	2 (3,2)
3-делир	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
4-инсуфициенция	1 (2,5)	2 (9,1)	1 (6,3)	1 (5,6)	1 (3,6)	3 (4,8)
5-мелена	1 (2,5)	1 (4,5)	1 (6,3)	0 (0)	1 (3,6)	2 (3,2)
5-мелена; 6-екзитус	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
7-ретенция на урината	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
8-остра бъбречна недостатъчност; 9-белодробен оток; 10-супурация	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,6)

Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за първи тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-планова	32 (80)	18 (81,8)	14 (87,5)	14 (77,8)	22 (78,6)	50 (80,6)
2-спешна	5 (12,5)	2 (9,1)	1 (6,3)	3 (16,7)	3 (10,7)	7 (11,3)
3-неопериран	3 (7,5)	2 (9,1)	1 (6,3)	1 (5,6)	3 (10,7)	5 (8,1)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за втори тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-планова	31 (77,5)	21 (95,5)	13 (81,3)	14 (77,8)	25 (89,3)	52 (83,9)
2-спешна	3 (7,5)	0 (0)	3 (18,8)	0 (0)	0 (0)	3 (4,8)
3-неопериран	6 (15)	1 (4,5)	0 (0)	4 (22,2)	3 (10,7)	7 (11,3)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за трети тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-планова	4 (80)	1 (100)	1 (50)	1 (100)	3 (100)	5 (83,3)
2-спешна	1 (20)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)
Общо	5 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	6 (100)
Планова/спешна операция за четвърти тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-планова	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Общо	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Химиотерапия след първия(хронологично) тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Няма данни	6 (15)	6 (27,3)	2 (12,5)	5 (27,8)	5 (17,9)	12 (19,4)
Да	8 (20)	3 (13,6)	5 (31,3)	2 (11,1)	4 (14,3)	11 (17,7)
Не	26 (65)	13 (59,1)	9 (56,3)	11 (61,1)	19 (67,9)	39 (62,9)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Кръвна група	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Неопределена	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	2 (3,2)
0(-)	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	3 (10,7)	3 (4,8)
0(+)	13 (32,5)	4 (18,2)	7 (43,8)	6 (33,3)	4 (14,3)	17 (27,4)
B(+)	6 (15)	3 (13,6)	2 (12,5)	4 (22,2)	3 (10,7)	9 (14,5)
A(-)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (1,6)
A(+)	2 (5)	3 (13,6)	0 (0)	3 (16,7)	2 (7,1)	5 (8,1)
A1(-)	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	2 (3,2)
A1(+)	12 (30)	5 (22,7)	6 (37,5)	5 (27,8)	6 (21,4)	17 (27,4)
A1B(+)	1 (2,5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	2 (3,2)
A2(+)	1 (2,5)	1 (4,5)	1 (6,3)	0 (0)	1 (3,6)	2 (3,2)
AB(+)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	2 (3,2)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Синхронна резекция	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Да	7 (17,5)	4 (18,2)	3 (18,8)	3 (16,7)	5 (17,9)	11 (17,7)
Не	33 (82,5)	18 (81,8)	13 (81,3)	15 (83,3)	23 (82,1)	51 (82,3)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)
Дясна/лява локализация на тумора(туморите) в дебелото черво	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
Дясна	5 (12,5)	9 (40,9)	4 (25)	4 (22,2)	6 (21,4)	14 (22,6)
Лява	25 (62,5)	11 (50)	9 (56,3)	11 (61,1)	16 (57,1)	36 (58,1)
Дясна и лява	10 (25)	2 (9,1)	3 (18,8)	3 (16,7)	6 (21,4)	12 (19,4)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)

Тотална/ частична колоноскопия при диагностициране на първия дебелочревен тумор	Мъже n(%)	Жени n(%)	≤59 г. n(%)	60-69 г. n(%)	≥70 г. n(%)	Общо n(%)
1-тотална колоноскопия	13 (32,5)	9 (40,9)	3 (18,8)	6 (33,3)	13 (46,4)	22 (35,5)
2-частична колоноскопия	21 (52,5)	9 (40,9)	10 (62,5)	9 (50)	11 (39,3)	30 (48,4)
3-не е извършена колоноскопия	6 (15)	4 (18,2)	3 (18,8)	3 (16,7)	4 (14,3)	10 (16,1)
Общо	40 (100)	22 (100)	16 (100)	18 (100)	28 (100)	62 (100)

Приложение 3. Честотни разпределения на болните по категорийните променливи и група – солитарни/множествени

Степен на диференциация (G) на първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	44 (11,3)	3 (4,8)	47 (10,4)
1-високодиференциран	34 (8,7)	5 (8,1)	39 (8,6)
2-умеренодиференциран	245 (63)	46 (74,2)	291 (64,5)
3-нискодиференциран	59 (15,2)	7 (11,3)	66 (14,6)
4-недиференциран	5 (1,3)	1 (1,6)	6 (1,3)
x	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,4)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Степен на диференциация (G) на втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	44 (11,3)	11 (17,7)	55 (12,2)
1-високодиференциран	34 (8,7)	11 (17,7)	45 (10)
2-умеренодиференциран	245 (63)	31 (50)	276 (61,2)
3-нискодиференциран	59 (15,2)	8 (12,9)	67 (14,9)
4-недиференциран	5 (1,3)	1 (1,6)	6 (1,3)
x	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,4)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий Т при първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	70 (18,0)	2 (3,2)	72 (16,0)
1	16 (4,1)	6 (9,7)	22 (4,9)
2	60 (15,4)	13 (21)	73 (16,2)
3	188 (48,3)	22 (35,5)	210 (46,6)
4	50 (12,9)	16 (25,8)	66 (14,6)
x	5 (1,3)	3 (4,8)	8 (1,8)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий Т при втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	70 (18,0)	9 (14,5)	79 (17,5)
1	16 (4,1)	10 (16,1)	26 (5,8)
2	60 (15,4)	14 (22,6)	74 (16,4)
3	188 (48,3)	18 (29)	206 (45,7)

4	50 (12,9)	7 (11,3)	57 (12,6)
x	5 (1,3)	4 (6,5)	9 (2)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий N при първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	70 (18,0)	3 (4,8)	73 (16,2)
0	82 (21,1)	15 (24,2)	97 (21,5)
1	80 (20,6)	11 (17,7)	91 (20,2)
2	58 (14,9)	5 (8,1)	63 (13,9)
x	99 (25,4)	28 (45,2)	127 (28,2)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий N при втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	70 (18,0)	14 (22,6)	84 (18,6)
0	82 (21,1)	15 (24,2)	97 (21,5)
1	80 (20,6)	5 (8,1)	85 (18,9)
2	58 (14,9)	4 (6,5)	62 (13,7)
x	99 (25,4)	24 (38,7)	123 (27,3)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий M при първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	66 (17,0)	3 (4,8)	69 (15,3)
0	17 (4,4)	4 (6,5)	21 (4,7)
1	49 (12,6)	3 (4,8)	52 (11,5)
x	257 (66,1)	52 (83,9)	309 (68,5)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий M при втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
неопределен	66 (17,0)	13 (21,0)	79 (17,5)
0	17 (4,4)	11 (17,7)	28 (6,2)
1	49 (12,6)	3 (4,8)	52 (11,5)
x	257 (66,1)	35 (56,5)	292 (64,7)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Стадий на тумора при първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1	31 (13,1)	6 (18,8)	37 (13,8)
2	45 (19,1)	9 (28,1)	54 (20,1)
3	111 (47)	14 (43,8)	125 (46,6)
4	49 (20,8)	3 (9,4)	52 (19,4)
Общо	236 (100)	32 (100)	268 (100)
Стадий на тумора при втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1	31 (13,1)	5 (27,8)	36 (14,2)
2	45 (19,1)	6 (33,3)	51 (20,1)
3	111 (47)	5 (27,8)	116 (45,7)
4	49 (20,8)	2 (11,1)	51 (20,1)
Общо	236 (100)	18 (100)	254 (100)

Радикална/палиативна операция при първи тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1-радикална	313 (80,5)	50 (80,6)	363 (80,5)
2-палиативна	44 (11,3)	6 (9,7)	50 (11,1)
3-експлоративна лапаротомия	3 (0,8)	0 (0)	3 (0,7)
5-неопериран	29 (7,5)	5 (8,1)	34 (7,5)
6-нерадикална	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,2)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Радикална/палиативна операция при втори тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1-радикална	313 (80,5)	47 (75,8)	360 (79,8)
2-палиативна	44 (11,3)	2 (3,2)	46 (10,2)
3-експлоративна лапаротомия	3 (0,8)	2 (3,2)	5 (1,1)
4-орхиектомия	0 (0)	3 (4,8)	3 (0,7)
5-неопериран	29 (7,5)	7 (11,3)	36 (8)
6-нерадикална	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,2)
Общо	389 (100)	62 (100)	451 (100)
Радикална/палиативна операция при трети тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1-радикална	313 (80,5)	6 (100)	319 (80,8)
2-палиативна	44 (11,3)	0 (0)	44 (11,1)
3-експлоративна лапаротомия	3 (0,8)	0 (0)	3 (0,8)
5-неопериран	29 (7,5)	0 (0)	29 (7,3)
Общо	389 (100)	6 (100)	395 (100)
Радикална/палиативна операция при четвърти тумор	Солитарни n(%)	Множествени n(%)	Общо n(%)
1-радикална	313 (80,5)	2 (100)	315 (80,6)
2-палиативна	44 (11,3)	0 (0)	44 (11,3)
3-експлоративна лапаротомия	3 (0,8)	0 (0)	3 (0,8)
5-неопериран	29 (7,5)	0 (0)	29 (7,4)
Общо	389 (100)	2 (100)	391 (100)

Приложение 4. Честотни разпределения на болните по категорияните променливи и група – солитарни/синхронни

Степен на диференциация (G) на първи карцином	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	2 (8,3)	44 (11,3)	46 (11,1)
1-високодиференциран	2 (8,3)	34 (8,7)	36 (8,7)
2-умеренодиференциран	17 (70,8)	245 (63)	262 (63,4)

3-нискодиференциран	3 (12,5)	59 (15,2)	62 (15)
4-недиференциран	0 (0)	5 (1,3)	5 (1,2)
x	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Степен на диференциация (G) на втори карцином	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	44 (11,3)	48 (11,6)
1-високодиференциран	6 (25)	34 (8,7)	40 (9,7)
2-умеренодиференциран	12 (50)	245 (63)	257 (62,2)
3-нискодиференциран	2 (8,3)	59 (15,2)	61 (14,8)
4-недиференциран	0 (0)	5 (1,3)	5 (1,2)
x	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий T на първи тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	70 (18)	71 (17,2)
1	0 (0)	16 (4,1)	16 (3,9)
2	4 (16,7)	60 (15,4)	64 (15,5)
3	11 (45,8)	188 (48,3)	199 (48,2)
4	6 (25)	50 (12,9)	56 (13,6)
x	2 (8,3)	5 (1,3)	7 (1,7)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий T на втори тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	70 (18)	74 (17,9)
1	7 (29,2)	16 (4,1)	23 (5,6)
2	3 (12,5)	60 (15,4)	63 (15,3)
3	4 (16,7)	188 (48,3)	192 (46,5)
4	2 (8,3)	50 (12,9)	52 (12,6)
x	4 (16,7)	5 (1,3)	9 (2,2)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий N на първи тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	70 (18)	71 (17,2)
0	6 (25)	82 (21,1)	88 (21,3)
1	7 (29,2)	80 (20,6)	87 (21,1)
2	2 (8,3)	58 (14,9)	60 (14,5)
x	8 (33,3)	99 (25,4)	107 (25,9)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий N на втори тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	70 (18)	74 (17,9)
0	5 (20,8)	82 (21,1)	87 (21)
1	1 (4,2)	80 (20,6)	81 (19,6)
2	3 (12,5)	58 (14,9)	61 (14,8)
x	11 (45,8)	99 (25,4)	110 (26,6)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)

Стадий М на първи тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	66 (17)	67 (16,2)
0	1 (4,2)	17 (4,4)	18 (4,4)
1	2 (8,3)	49 (12,6)	51 (12,3)
x	20 (83,3)	257 (66,1)	277 (67,1)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий М на втори тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	66 (17)	70 (16,9)
0	0 (0)	17 (4,4)	17 (4,1)
1	2 (8,3)	49 (12,6)	51 (12,3)
x	18 (75)	257 (66,1)	275 (66,6)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Стадий на първи тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1	0 (0)	31 (13,1)	31 (12,4)
2	6 (40)	45 (19,1)	51 (20,3)
3	7 (46,7)	111 (47)	118 (47)
4	2 (13,3)	49 (20,8)	51 (20,3)
Общо	15 (100)	236 (100)	251 (100)
Стадий на на втори тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1	3 (37,5)	31 (13,1)	34 (13,9)
2	2 (25)	45 (19,1)	47 (19,3)
3	2 (25)	111 (47)	113 (46,3)
4	1 (12,5)	49 (20,8)	50 (20,5)
Общо	8 (100)	236 (100)	244 (100)
Радикална/палиативна операция при първи тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	20 (83,3)	313 (80,5)	333 (80,6)
2-палиативна	0 (0)	44 (11,3)	44 (10,7)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)
5-неопериран	3 (12,5)	29 (7,5)	32 (7,7)
6-нерадикална	1 (4,2)	0 (0)	1 (0,2)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Радикална/палиативна операция при втори тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	15 (62,5)	313 (80,5)	328 (79,4)
2-палиативна	2 (8,3)	44 (11,3)	46 (11,1)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)
5-неопериран	6 (25)	29 (7,5)	35 (8,5)
6-нерадикална	1 (4,2)	0 (0)	1 (0,2)
Общо	24 (100)	389 (100)	413 (100)
Радикална/палиативна операция при трети тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)

1-радикална	4 (100)	313 (80,5)	317 (80,7)
2-палиативна	0 (0)	44 (11,3)	44 (11,2)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,8)
5-неопериран	0 (0)	29 (7,5)	29 (7,4)
Общо	4 (100)	389 (100)	393 (100)
Радикална/палиативна операция при четвърти тумор	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	2 (100)	313 (80,5)	315 (80,6)
2-палиативна	0 (0)	44 (11,3)	44 (11,3)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,8)
5-неопериран	0 (0)	29 (7,5)	29 (7,4)
Общо	2 (100)	389 (100)	391 (100)

Приложение 5. Честотни разпределения на болните по категорийните променливи и група – солитарни/метахронни

Степен на диференциация (G) на първи карцином	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
	1 (2,6)	44 (11,3)	45 (10,5)
1-високодиференциран	3 (7,9)	34 (8,7)	37 (8,7)
2-умеренодиференциран	29 (76,3)	245 (63)	274 (64,2)
3-нискодиференциран	4 (10,5)	59 (15,2)	63 (14,8)
4-недиференциран	1 (2,6)	5 (1,3)	6 (1,4)
x	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Степен на диференциация (G) на втори карцином	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
	7 (18,4)	44 (11,3)	51 (11,9)
1-високодиференциран	5 (13,2)	34 (8,7)	39 (9,1)
2-умеренодиференциран	19 (50)	245 (63)	264 (61,8)
3-нискодиференциран	6 (15,8)	59 (15,2)	65 (15,2)
4-недиференциран	1 (2,6)	5 (1,3)	6 (1,4)
x	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий T на първи тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (2,6)	70 (18)	71 (16,6)
1	6 (15,8)	16 (4,1)	22 (5,2)
2	9 (23,7)	60 (15,4)	69 (16,2)
3	11 (28,9)	188 (48,3)	199 (46,6)
4	10 (26,3)	50 (12,9)	60 (14,1)

x	1 (2,6)	5 (1,3)	6 (1,4)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий Т на втори тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	5 (13,2)	70 (18)	75 (17,6)
1	3 (7,9)	16 (4,1)	19 (4,4)
2	11 (28,9)	60 (15,4)	71 (16,6)
3	14 (36,8)	188 (48,3)	202 (47,3)
4	5 (13,2)	50 (12,9)	55 (12,9)
x	0 (0)	5 (1,3)	5 (1,2)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий N на първи тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	2 (5,3)	70 (18)	72 (16,9)
0	9 (23,7)	82 (21,1)	91 (21,3)
1	4 (10,5)	80 (20,6)	84 (19,7)
2	3 (7,9)	58 (14,9)	61 (14,3)
x	20 (52,6)	99 (25,4)	119 (27,9)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий N на втори тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	10 (26,3)	70 (18)	80 (18,7)
0	10 (26,3)	82 (21,1)	92 (21,7)
1	4 (10,5)	80 (20,6)	84 (19,6)
2	1 (2,6)	58 (14,9)	59 (13,8)
x	13 (34,2)	99 (25,4)	112 (26,2)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий M на първи тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	2 (5,3)	66 (17)	68 (15,9)
0	3 (7,9)	17 (4,4)	20 (4,7)
1	1 (2,6)	49 (12,6)	50 (11,7)
x	32 (84,2)	257 (66,1)	289 (67,7)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий M на втори тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
неопределен	9 (23,7)	66 (17)	75 (17,6)
0	11 (28,9)	17 (4,4)	28 (6,5)
1	1 (2,6)	49 (12,6)	50 (11,7)
x	17 (44,7)	257 (66,1)	274 (64,2)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Стадий на първи тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1	6 (35,3)	31 (13,1)	37 (14,6)
2	3 (17,6)	45 (19,1)	48 (19)
3	7 (41,2)	111 (47)	118 (46,6)
4	1 (5,9)	49 (20,8)	50 (19,8)
Общо	17 (100)	236 (100)	253 (100)

Стадий на втори тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1	2 (20)	31 (13,1)	33 (13,4)
2	4 (40)	45 (19,1)	49 (19,9)
3	3 (30)	111 (47)	114 (46,3)
4	1 (10)	49 (20,8)	50 (20,3)
Общо	10 (100)	236 (100)	246 (100)
Радикална/палиативна операция при първи тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	30 (78,9)	313 (80,5)	343 (80,3)
2-палиативна	6 (15,8)	44 (11,3)	50 (11,7)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,7)
5-неопериран	2 (5,3)	29 (7,5)	31 (7,3)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Радикална/палиативна операция при втори тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	32 (84,2)	313 (80,5)	345 (80,8)
2-палиативна	0 (0)	44 (11,3)	44 (10,3)
3-експлоративна лапаротомия	2 (5,3)	3 (0,8)	5 (1,2)
4-орхиектомия	3 (7,9)	0 (0)	3 (0,7)
5-неопериран	1 (2,6)	29 (7,5)	30 (7)
Общо	38 (100)	389 (100)	427 (100)
Радикална/палиативна операция при трети тумор	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)
1-радикална	2 (100)	313 (80,5)	315 (80,6)
2-палиативна	0 (0)	44 (11,3)	44 (11,3)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	3 (0,8)	3 (0,8)
5-неопериран	0 (0)	29 (7,5)	29 (7,4)
Общо	2 (100)	389 (100)	391 (100)

Приложение 6. Честотни разпределения на болните по категорияните променливи и група – синхронни/метахронни

ИНЗД (инсулинонезависим захарен диабет)	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Да	5 (20,8)	9 (23,7)	14 (22,6)
Не	19 (79,2)	29 (76,3)	48 (77,4)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)

Холецистектомия в миналото	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Да	2 (8,3)	2 (5,3)	4 (6,5)
Не	22 (91,7)	36 (94,7)	58 (93,5)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Апендектомия в миналото	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Да	5 (20,8)	7 (18,4)	12 (19,4)
Не	19 (79,2)	31 (81,6)	50 (80,6)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Образни данни за далечни метастази	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Да	3 (12,5)	4 (10,5)	7 (11,3)
Не	21 (87,5)	34 (89,5)	55 (88,7)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
T на първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
1	0 (0)	6 (15,8)	6 (9,7)
2	4 (16,7)	9 (23,7)	13 (21)
3	11 (45,8)	11 (28,9)	22 (35,5)
4	6 (25)	10 (26,3)	16 (25,8)
x	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
N на първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	2 (5,3)	3 (4,8)
0	6 (25)	9 (23,7)	15 (24,2)
1	7 (29,2)	4 (10,5)	11 (17,7)
2	2 (8,3)	3 (7,9)	5 (8,1)
x	8 (33,3)	20 (52,6)	28 (45,2)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
M на първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	1 (4,2)	2 (5,3)	3 (4,8)
0	1 (4,2)	3 (7,9)	4 (6,5)
1	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
x	20 (83,3)	32 (84,2)	52 (83,9)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Стадий на първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1	0 (0)	6 (35,3)	6 (18,8)
2	6 (40)	3 (17,6)	9 (28,1)
3	7 (46,7)	7 (41,2)	14 (43,8)
4	2 (13,3)	1 (5,9)	3 (9,4)
Общо	15 (100)	17 (100)	32 (100)
T на втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)

неопределен	4 (16,7)	5 (13,2)	9 (14,5)
1	7 (29,2)	3 (7,9)	10 (16,1)
2	3 (12,5)	11 (28,9)	14 (22,6)
3	4 (16,7)	14 (36,8)	18 (29)
4	2 (8,3)	5 (13,2)	7 (11,3)
x	4 (16,7)	0 (0)	4 (6,5)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
№ на втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	10 (26,3)	14 (22,6)
0	5 (20,8)	10 (26,3)	15 (24,2)
1	1 (4,2)	4 (10,5)	5 (8,1)
2	3 (12,5)	1 (2,6)	4 (6,5)
x	11 (45,8)	13 (34,2)	24 (38,7)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
М на втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	4 (16,7)	9 (23,7)	13 (21)
0	0 (0)	11 (28,9)	11 (17,7)
1	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
x	18 (75)	17 (44,7)	35 (56,5)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Стадий на втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1	3 (37,5)	2 (20)	5 (27,8)
2	2 (25)	4 (40)	6 (33,3)
3	2 (25)	3 (30)	5 (27,8)
4	1 (12,5)	1 (10)	2 (11,1)
Общо	8 (100)	10 (100)	18 (100)
Т на трети тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1	3 (75)	1 (50)	4 (66,7)
2	1 (25)	1 (50)	2 (33,3)
Общо	4 (100)	2 (100)	6 (100)
№ на трети тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	20 (83,3)	36 (94,7)	56 (90,3)
x	4 (16,7)	2 (5,3)	6 (9,7)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
М на трети тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	20 (83,3)	36 (94,7)	56 (90,3)
1	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
x	3 (12,5)	2 (5,3)	5 (8,1)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Т на четвърти тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Общо	2 (100)	0 (0)	2 (100)
№ на четвърти тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	22 (91,7)	38 (100)	60 (96,8)

x	2 (8,3)	0 (0)	2 (3,2)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
М на четвърти тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
неопределен	22 (91,7)	38 (100)	60 (96,8)
x	2 (8,3)	0 (0)	2 (3,2)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Степен на диференциация(G) на първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	2 (9,1)	3 (8,1)	5 (8,5)
2-умеренодиференциран	17 (77,3)	29 (78,4)	46 (78)
3-нискодиференциран	3 (13,6)	4 (10,8)	7 (11,9)
4-недиференциран	0 (0)	1 (2,7)	1 (1,7)
Общо	22 (100)	37 (100)	59 (100)
Степен на диференциация(G) на втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	6 (30)	5 (16,1)	11 (21,6)
2-умеренодиференциран	12 (60)	19 (61,3)	31 (60,8)
3-нискодиференциран	2 (10)	6 (19,4)	8 (15,7)
4-недиференциран	0 (0)	1 (3,2)	1 (2)
Общо	20 (100)	31 (100)	51 (100)
Степен на диференциация(G) на трети тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	3 (75)	1 (50)	4 (66,7)
2-умеренодиференциран	1 (25)	1 (50)	2 (33,3)
Общо	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Степен на диференциация(G) на четвърти тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
1-високодиференциран	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Общо	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Фамилна обремененост	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Няма данни	8 (33,3)	27 (71,1)	35 (56,5)
Да	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
Не	15 (62,5)	11 (28,9)	26 (41,9)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Брой аденоми при операцията или операцията за първия дебелочревен тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
0	13 (54,2)	21 (55,3)	34 (54,8)

1	5 (20,8)	9 (23,7)	14 (22,6)
2	2 (8,3)	5 (13,2)	7 (11,3)
3	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
4	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
5	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
6	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Брой на туморите	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
2	20 (83,3)	36 (94,7)	56 (90,3)
3	2 (8,3)	2 (5,3)	4 (6,5)
4	2 (8,3)	0 (0)	2 (3,2)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за първи тумор	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
1-радикална	20 (83,3)	30 (78,9)	50 (80,6)
2-палиативна	0 (0)	6 (15,8)	6 (9,7)
5-неопериран	3 (12,5)	2 (5,3)	5 (8,1)
6-нерадикална	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за втори тумор	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
1-радикална	15 (62,5)	32 (84,2)	47 (75,8)
2-палиативна	2 (8,3)	0 (0)	2 (3,2)
3-експлоративна лапаротомия	0 (0)	2 (5,3)	2 (3,2)
4-орхиектомия	0 (0)	3 (7,9)	3 (4,8)
5-неопериран	6 (25)	1 (2,6)	7 (11,3)
6-нерадикална	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Радикална/палиативна операция за трети тумор	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
1-радикална	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Общо	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Следоперативни усложнения	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
0-няма	17 (70,8)	24 (63,2)	41 (66,1)
1-плеврален излив	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
10-супурация	2 (8,3)	2 (5,3)	4 (6,5)
11-декубитус	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
12-перитонит	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
15-сепсис; 6-екзитус	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
13-белодробна тромбемболия; 14-инсулт; 6-екзитус	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,6)
16-илеус	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
2-пневмония	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
3-делир	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
4-инсуфициенция	1 (4,2)	2 (5,3)	3 (4,8)
5-мелена	0 (0)	2 (5,3)	2 (3,2)
5-мелена; 6-екзитус	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
7-ретенция на урината	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)

8-остра бъбречна недостатъчност; 9-белодробен оток; 10-супурация	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за първи тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Планова	17 (70,8)	33 (86,8)	50 (80,6)
Спешна	4 (16,7)	3 (7,9)	7 (11,3)
Неопериран	3 (12,5)	2 (5,3)	5 (8,1)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за втори тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Планова	16 (66,7)	36 (94,7)	52 (83,9)
Спешна	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
Неопериран	6 (25)	1 (2,6)	7 (11,3)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Планова/спешна операция за трети тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Планова	3 (75)	2 (100)	5 (83,3)
Спешна	1 (25)	0 (0)	1 (16,7)
Общо	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Планова/спешна операция за четвърти тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Планова	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Общо	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Химиотерапия след първия(хронологично) тумор	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
Няма данни	0 (0)	12 (31,6)	12 (19,4)
Да	2 (8,3)	9 (23,7)	11 (17,7)
Не	22 (91,7)	17 (44,7)	39 (62,9)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Кръвна група	Синхронни n(%)	Метахронни n(%)	Общо n(%)
	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
0(-)	1 (4,2)	2 (5,3)	3 (4,8)
0(+)	5 (20,8)	12 (31,6)	17 (27,4)
B(+)	4 (16,7)	5 (13,2)	9 (14,5)
A(-)	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,6)

A(+)	2 (8,3)	3 (7,9)	5 (8,1)
A1(-)	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
A1(+)	9 (37,5)	8 (21,1)	17 (27,4)
A1B(+)	0 (0)	2 (5,3)	2 (3,2)
A2(+)	1 (4,2)	1 (2,6)	2 (3,2)
AB(+)	0 (0)	2 (5,3)	2 (3,2)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Синхронна резекция	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
Да	11 (45,8)	0 (0)	11 (17,7)
Не	13 (54,2)	38 (100)	51 (82,3)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Дясна/лява локализация на тумора(туморите) в дебелото черво	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
Дясна	5 (20,8)	9 (23,7)	14 (22,6)
Лява	15 (62,5)	21 (55,3)	36 (58,1)
Лява и дясна	4 (16,7)	8 (21,1)	12 (19,4)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)
Тотална/ частична колоноскопия при диагностициране на първия дебелочревен тумор	Синхронни п(%)	Метахронни п(%)	Общо п(%)
Тотална	14 (58,3)	8 (21,1)	22 (35,5)
Частична	8 (33,3)	22 (57,9)	30 (48,4)
Не е извършена	2 (8,3)	8 (21,1)	10 (16,1)
Общо	24 (100)	38 (100)	62 (100)

VIII

Библиография

- 1) Белокошки Е, Пожарлиев Т. Равностойна ли е лапароскопската хирургия на класическата? Лапароскопска/видеоасистирана торакокопска или конвенционална хирургия – препоръки, подкрепени с доказателства. Докалди под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов. 2012, стр.18-35
- 2) Василев К, Иванов П, Коташев Г, Григоров Г, Кьосев В. Лапароскопска хирургия на колона(индикации за отворена хирургия). Scripta Scientifica Medica, volume 45, suppl.2, 2013, p.143-150
- 3) Дамянов Д, Костадинов Е. Сфинктеросъхраняваща хирургия при рак на ректума: Съвременни възможности, изисквания и ограничения. Scripta Scientifica Medica, volume 45, suppl.2, 2013, p.122-135
- 4) Дамянов Д, Лозанов Р, Желев Г, Владимиров Б и сътр. Комбинирано лапароскопско-ендоскопско лечение на екстрахепаталната литиаза и нейните последици. Лапароскопска/видеоасистирана торакокопска или конвенционална хирургия – препоръки, подкрепени с доказателства. Докалди под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов. 2012, стр.380-383
- 5) Димитров В. Аноректални и чревни тумори, диагностика и лечение. 2002г. стр.256
- 6) Заболеваемост от рак в България, 2011. София 2013, том XXII. Национален раков регистър.
- 7) Йонков А, Бонев С, Буланов Д, и сътр., Димитрова В. Черен дроб, панкреас – предимства на конвенционалния подход. Лапароскопска/видеоасистирана торакокопска или конвенционална хирургия – препоръки, подкрепени с доказателства. Докалди под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов. 2012, стр.413-420
- 8) Маринов В, Драганов К, Гайдарски Р и сътр. Поведение и индикации за избор на техника при оперативното лечение на локално авансирания карцином на дебелото черво с локализация в супраезоколичната му част. XIV национален конгрес по хирургия с международно участие. Доклади. София, 23-26 октомври 2014, стр.477
- 9) Маслянков С. Измерване на качеството на живота при пациенти с рак на ректума – възможност за прецизиране на хирургичното лечение. 2012, стр.35.
- 10) Маслянков С, Пенчев Д, Фидошев И, Тодоров Г. Асоциация между серумните нива и патологичния стадий на използваните при колоректален карцином туморни маркери. Списание мд Брой 4 (82), Година XI,Юли 2014, стр.79
- 11) Попов Р, Петров Н, Васева В. Разпространение на кръвните групи от системата АВО при имунохематологичната диагностика във ВМА. Български медицински журнал, VI, 2012, 2, стр.45.
- 12) Радионов М, Пожарлиев Т. Спешна хирургия – предимства на лапароскопския подход. Лапароскопска/видеоасистирана торакокопска или конвенционална хирургия – препоръки, подкрепени с доказателства. Докалди под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов. 2012, стр.536-538
- 13) Сидорова ЛЛ, Спасская АА, Казмирчук АП, Денисюк АИ, Сироштанова ИА, “Случай первично-множественного злокачественного новообразования”; Thegaria, 2009 №9 (39)

- 14) Тодоров Г, Гроздев К. Ергономични проблеми в лапароскопската хирургия. Лапароскопска/видеоасистирана торакокопска или конвенционална хирургия – препоръки, подкрепени с доказателства. Докалди под редакцията на чл.-кор.Д.Дамянов. 2012, стр.57-61
- 15) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HL. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430–3. ;
- 16) Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B and Melbye M (1995) Evidence of an association between non-Hodgkin’s lymphoma and skin cancer. *Br Med J* 310: 1491–1495 ;
- 17) Adelstein P, Baldwin JA, Fedrich J. Cancer of the large bowel. Associated disorders in individuals. *Cancer* 1979; 43:2553-2557.
- 18) Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, et al. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1989;157:299–302. ;
- 19) Agarwal N, Ulahannan MJ, Mandile MA, Cayten CG, Pitchumoni CS. “Increased risk of colorectal cancer following breast cancer”; *Ann Surg.* 1986 March; 203(3): 307–310.
- 20) Agarwal N, Ulahannan MJ, Mandile MA, et al. Increased risk of colorectal cancer following breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1984;79:822;
- 21) Agrez MV, Ready R, Ilstrup D and Beart RW; “Metachronous colorectal malignancies” *Diseases of the Colon & Rectum* 1982, Volume 25, Number 6, 569-574, DOI: 10.1007/BF02564169
- 22) Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975-2001. *Cancer* 2006; 107(5 suppl): 1162-71. ;
- 23) Ahnen D, Macrae FA, Bendell J. Clinical Manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In: Tanabe KK, editor. *Uptodate.* Waltham, MA: Uptodate; 2012.)
- 24) Anderson BB. Synchronous cancer of the colon: a case for more definite resection in colon cancer. *J Natl Med Assoc* 1978; 70:583-584.
- 25) Antonelli A, Calza S, Arrighi N, et al. Clinical features and prognosis of patients with renal cancer and a second malignancy. *Urol Oncol* 2012; 30:294-300.
- 26) Arai T, Sawabe M, Takubo K, Kanazawa K, Esaki Y. Multiple colorectal cancers in the elderly: a retrospective study of both surgical and autopsy cases. *J Gastroenterol.* 2001;36:748-52.
- 27) Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F. Incidence and therapeutic implications of synchronous colonic pathology in colorectal adenocarcinoma. *Surgery.* 1997;122:706-10.
- 28) Artac M, Bozcuk H, Ozdogan M, et al. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. *Tumori* 2005; 91:317-20. ;
- 29) Askew A, Ward M, Cowen A. The influence of colonoscopy on the operative management of colorectal cancer. *Med J Aust* 1986;145:254-5.).
- 30) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624–33.)
- 31) Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000;23:364-70.;
- 32) Bae JS, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM. Characteristics of synchronous cancers in gastric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2006; 38(1):25–9.;
- 33) Bae S, Asadi M, Jones I, McLaughlin S, Bui A, Steele M, Tie J, Gibbs P. Second primary colorectal cancer in the era of prevalent screening and imaging. *ANZ Journal of Surgery.* 83(12):963-967, December 2013.
- 34) Barillari P, Ramacciato G, De Angelis P, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand.* 1990;156:163-6.
- 35) Barna L, Herczeg B, Toth A. Principal multiple cancers of the colon. *Am J Proctol* 1976; 27(2):57-64. ;

- 36) Begg, C. B., Zhang, Z. F., Sun, M., Herr, H. W. and Schantz, S. P.: Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Amer. J. Epidemiol.*, 142: 653, 1995.;
- 37) Beisland C, Talleraas O, Bakke A, et al. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int* 2006; 97:698-702.;
- 38) Bekdash B, Harris S, Broughton C I M, Caffarey S M, Marks C G. Outcome after multiple colorectal tumours. *British Journal of Surgery*. 84(10):1442-1444, October 1997.
- 39) Benedetti M, Tinozzi FP, Dini S, et al. Synchronous and metachronous tumours of colon cancer. A review of 5 years of experience (1999-2004). *Ann Ital Chir* 2006;77:233-9.).
- 40) Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie in 51 Vorlesungen. In: *Handbuch für Studierende and Ärzte*, 14., p. 908. Berlin.
- 41) Billroth, H.: Quoted by Hojman D, Garriz RA, Markman(35 Hojman D, Garriz RA, Markman I. Multiple malignant tumors of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1966; 9: 121–6)
- 42) Billroth,T.: Quoted by CORNES JS.(17 Cornes JS.; “Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient”; doi: 10.1136/jcp.13.6.483, *J Clin Pathol* 1960 13: 483-489)
- 43) Bisof V, Basic-Koretic M, Juretic A, Krpan AM, Samardic KR, Rakusic Z, Santek F, Krajina Z, Podolski P, Saric N, Crnjevic TB. Multiple primary malignancies. *Lijecnicki Vjesnik*. 133(11-12):384-8, 2011 Nov-Dec.
- 44) Bittorf B, Kessler H, Merkel S, Bruckl W, Wein A, Ballhausen WG, Hohenberger W, Gunther K. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *European Journal of Surgical Oncology*. 27(3):302-13, 2001 Apr.
- 45) Bokey, E. L., Chapuis, P. H., Fung, C., Hughes, W. J., Koorey, S. G., Brewer, D., ... & Chiu, Y. S. (1995). Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 38(5), 480-487. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer.
- 46) Bories E, Pesenti C, Monges G, et al. Endoscopic mucosal resection for advanced sessile adenoma and early-stage colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006;38(3):231–5.)
- 47) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.)
- 48) Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepagea C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 44 (2 0 0 8) 5 2 2 – 5 2 7).
- 49) Brady, M.S .,Gaynor, J. J. and Brennan,M . F.: Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch. Surg.*, 127: 1379, 1992.;
- 50) Brambilla E, Sgarioni AC, Finger G, Sartori G, Cimarosti MJ. Incidence and epidemiological features of synchronous and metachronous colorectal cancer. *J C O L O P R O C T O L . 2 0 1 3 ; 3 3 (2) : 5 8 – 6 1*
- 51) Breathnach OS, Skarin AT, Jett JR, Ross M, Wilson KC. “Multiple primary lung cancers ”. 2012,VII 9, UpToDate
- 52) Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Seiler CM, Hoffmeister M. Role of Colonoscopy and Polyp Characteristics in Colorectal Cancer After Colonoscopic Polyp Detection: A Population-Based Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*. 157(4):225-232, August 21, 2012.
- 53) Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer* 2012;131(7):1649–58.)
- 54) Brown AP, Neeley ES, Werner T, et al. A population-based study of subsequent primary malignancies after endometrial cancer: genetic, environmental, and treatment-related associations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010;78(1):127–35.).

- 55) Buiatti E, Crocetti E, Acciai S, et al. Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur J Cancer* 1997;33:1829–34.)
- 56) Burns FJ: Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1980; 23:578-579. ;
- 57) Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:8–61.
- 58) Bussey HJ, Wallace MH, Morson BC “Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps”; *Proc. R. Soc. Med.* Volume 60 March 1967:208-210;
- 59) Bussey HJR. Multiple adenomas and carcinomas. *Major Probl Pathol* 1978; 10:72-80.)
- 60) Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):44–52. ;
- 61) Cai C, Wang M. A clinicopathological analysis of 22 cases of multiple malignant tumors. *Chin Med Sci J* 2002;17:124–6. ;
- 62) Cai H. Dong RZ. Wu JH. Zhu HY. Wang YN. Shi YQ. Mo SJ. Clinical analysis of 168 cases of multiple primary colorectal carcinoma. *Chinese Journal of Surgery.* 46(5):370-4, 2008 Mar 1.).
- 63) Caini S, Boniol M, Botteri E, Tosti G, Bazolli B, Russell-Edu W, Giusti F, Testori A, Gandini S. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: A comprehensive review of the literature and meta-analysis. *Journal of Dermatological Science* 75 (2014) 3–9
- 64) Calderwood AH, Huo D, Rubin DT. Association between colorectal cancer and urologic cancers. *Arch Intern Med* 2008; 168:1003-9
- 65) Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36:388-93.
- 66) Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B. Expression of estrogen (ER) subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:632-40. ;
- 67) Cattell,R.B.,and Boehme,E.J.: Quoted by CORNES JS.(17 Cornes JS.; “Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient”; doi: 10.1136/jcp.13.6.483, *J Clin Pathol* 1960 13: 483-489)
- 68) Cercato MC, Colella E, Ferraresi V, et al. Report of two cases of quintuple primary malignancies and review of the literature. *Anticancer Research* 2008;28(5B):2953–8.).
- 69) Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and “early” metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1093–9.
- 70) Chen YR, Wang HM, Chen SS, et al. A clinical study of colorectal cancer accompanied by cancer of other organs., *Chin Med J (Taipei)* 1995;55:381–5.
- 71) Cheng HY, Chu CH, Chang WH, Hsu TC, Lin SC, Liu CC, et al. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: a hospital-based study. *World J Gastroenterol* 2005;11:4215-9.
- 72) Chiang JM, Yeh CY, Changchien CR, et al. Clinical features of second other-site primary cancers among sporadic colorectal cancer patients—a hospital-based study of 3,722 cases. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1341–4.
- 73) Cho I, An JY, Kwon IG, Choi YY, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Risk factors for double primary malignancies and their clinical implications in patients with sporadic gastric cancer. *EJSO* 40 (2014) 338-344)
- 74) Cleary JB, Kazarian KK, Mersheimer WL. Multiple primary cancer. Thirty patients with three or more primary cancers. *Am J Surg* 1975; 129:686-690. ;
- 75) Cole TRP, Sleightholme HV. ABC of colorectal cancer. The role of clinical genetics in management. *BMJ* 2000;321:943–6.).
- 76) Compton, C. C., & Greene, F. L. (2004). The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54(6), 295-308.
- 77) Cornes JS.; “Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient”; doi: 10.1136/jcp.13.6.483, *J Clin Pathol* 1960 13: 483-489

- 78) Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B et al. Computed Tomographic Colonography (Virtual Colonoscopy): A Multicenter Comparison With Standard Colonoscopy for Detection of Colorectal Neoplasia. *JAMA*. 291(14):1713-1719, April 14, 2004).
- 79) Couch D, Bullen N, Ward-Booth S, Adams C. What interval between colorectal cancer resection and first surveillance colonoscopy? An audit of practice and yield. *Colorectal Dis* 2013;15(3):317–22.
- 80) Crocetti E, Amiani S, Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. *Tumori* 1998; 84:9-13.)
- 81) Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1984;71:941-3. ;
- 82) Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al. New malignancies among cancer survivors: seer cancer registries, 1973–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302; 2006.
- 83) Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr., Mysliwiec PA, Cronin KA, Schatzkin A. New Malignancies Following Cancer of the Colon, Rectum, and Anus. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006. Chapter 5, p111
- 84) Curtis, R. E., Boice, J. D., Jr., Stovall, M., Bernstein, L., Greenberg, R. S., Flannery, J. T., Schwartz, A. G., Weyer, P., Moloney, W. C. and Hoover, R. N.: Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *New Engl. J. Med.*, 326 1745, 1992.
- 85) Cury, M de S. Forones, N M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients. *Arq Gastroenterol*. 37(2):89-92, 2000 Apr-Jun.
- 86) Czerny, V.: Quoted by Hojman D, Garriz RA, Markman (35 - Hojman D, Garriz RA, Markman I. Multiple malignant tumors of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1966; 9: 121–6).
- 87) Dasgupta P. Youlden DR. Baade PD. Multiple primary cancers among colorectal cancer survivors in Queensland, Australia, 1996-2007. *Cancer Causes Control*. 23(8):1387-98, 2012 Aug.
- 88) Day, G. L., Blot, W. J., Shore, R. E., McLaughlin, J. K., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Liff, J. M., Preston-Martin, S., Sarkar, S., Schoenberg, J. B. and Fraumeni, J. F. J.: Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 86: 131, 1994.;
- 89) De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(12):1280–5. ;
- 90) Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994;81:1270-6.
- 91) Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26:79–83.).
- 92) Derwinger K, Gustavsson B. A study of aspects on gender and prognosis in synchronous colorectal cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:259-64.;
- 93) Desch CE, Benson AB, III, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8512–9.)
- 94) Devi P, Pattanayak L, and Samantaray S. Synchronous Adenocarcinoma and Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Colon; *Saudi J Gastroenterol*. 2011 Jan-Feb; 17(1): 69–71.
- 95) Devitt JE, Roth-Moyo LA, Brown FN. The significance of multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg* 1969; 169:364-367.).
- 96) Diamante M, Bacon HE. Primary multiple malignancy of the colon and rectum: report of 230 cases. *Dis Colon Rectum* 1966; 9:441-445. ;

- 97) Dinis-Ribeiro M, Lomba-Viana H, Silva R, Moreira-Dias L, Lomba-Viana R. Associated primary tumors in patients with gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(5):533–5. ;
- 98) Dionigi A, Facco C, Tibiletti MG, et al. Ovarian metastases from colorectal carcinoma. Clinicopathologic profile, immunophenotype, and karyotype analysis. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:111–122.
- 99) Dong C and Hemminki K (2001a) Multiple primary cancers at colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. *Int J Cancer* 92: 883–887).
- 100) Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. *British Journal of Cancer* (2001) 85(7), 997–1005.
- 101) Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *Int J Cancer* 2001; 93:155–61.
- 102) Doornebosch PG, Ferenschild FT, de Wilt JH, Dawson I, Tetteroo GW, De Graaf EJ. Treatment of recurrence after transanal endoscopic microsurgery (TEM) for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(9):1234–9. ;
- 103) Doornebosch PG, Tollenaar RA, Gosselink MP, et al. Quality of life after transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(6):553–8. ;
- 104) Dowson HM, Gage H, Jackson D, Qiao Y, Williams P, Rockall TA. Laparoscopic and open colorectal surgery: a prospective cost analysis. *Colorectal Dis* 2012;14(11):1424–30.)
- 105) Duffy MJ, van DA, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1348–60 ;
- 106) Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–10. ;
- 107) Dunne, J. R., Gannon, C. J., Osborn, T. M., Taylor, M. D., Malone, D. L., & Napolitano, L. M. (2002). Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors. *The American surgeon*, 68(6), 582-587.
- 108) Dykes SL, Qui H, Rothenberger DA, et al. Evidence of a preferred molecular pathway in patients with synchronous colorectal cancer. *Cancer* 2003;98:48 –54.
- 109) Ekelund GR, Pihl B. Multiple carcinomas of the colon and rectum. *Cancer* 1974; 33:1630-1634.).
- 110) Enker WE, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. *Ann Surg* 1978; 187:8-11..
- 111) Estrella JS, Wu TT, Rashid A, et al. Mucosal colonization by metastatic carcinoma in the gastrointestinal tract: a potential mimic of primary neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:563–572.).
- 112) Evans H S, Møller H, Robinson D, Lewis C M, Bell C M J, Hodgson S V. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002;50:647–652).
- 113) Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk Jr HC. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidences and current trends. *Dis Colon Rectum* 1988;31(7):518–22.).
- 114) Fajobi O, Yiu CY, Sen-Gupta SB, Boulos PB. Metachronous colorectal cancers. *Br J Surg* 1998;85(7):897–901. ;
- 115) Fang P, Qian F, Wu JZ. Clinicopathological analysis of 39 patients with multiple primary synchronous colorectal carcinoma. *Chinese journal of gastrointestinal surgery* 10(6):535-9, 2007 Nov.
- 116) Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, Pedroni M, Percesepe A, De Pietri S, Ponz de Leon M. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer.* 77(10):2013-21, 1996 May 15.).

- 117) Fenger C. Double carcinoma of the colon. *J Am Med Assoc* 1888;11:606–8.)
- 118) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403..)
- 119) Fernandez-Ruiz M. Guerra-Vales JM. Castelbon-Fernandez FJ. Llenas-Garcia J. Caurcel-Diaz L. Colina-Ruizdelgado F. Multiple primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: analysis of a hospital-based tumor registry. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 24(8):1424-30, 2009 Aug.
- 120) Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26. ;
- 121) Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR. Synchronous and 'early' metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Br J Surg*. 1987;74:945-7.).
- 122) Fogler R, Weiner E. Multiple foci of colorectal carcinoma. Argument for subtotal colectomy. *NY State J Med* 1980; 80:47-51.)
- 123) Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res* 2000;60(2):245–8.:
- 124) Fora A, Patta A, Attwood K, Wilding G, Fakih M. Intensive radiographic and biomarker surveillance in stage II and III colorectal cancer. *Oncology* 2012;82(1):41–7. ;
- 125) Frödin JE¹, Ericsson J, Barlow L. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry--reliability of reporting. *Acta Oncol*. 1997;36(5):465-9.
- 126) Fu J. Huang Z. Lin Y. Xiao B. Clinical analysis of 39 cases of multiple primary colorectal carcinoma. *Journal of Southern Medical University*. 33(4):578-81, 2013 Apr.
- 127) Fujita S, Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Ushio K. Prognosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and the role of Japanese criteria for HNPCC. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:351–5.).
- 128) Fukatsu H, Kato J, Nasub JI, Kawamoto H, Okadaa H, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39:40-6;
- 129) Garcia-Anguiano F. Marchena Gomez J. Aguiar Morales JA. Gomez Guerra G. Conde Martel A. Cruz Benavides F. Colorectal cancer in the context of multiple primary malignant neoplasms. *Rev Esp Enferm Dig*. 87(5):369-74, 1995 May.
- 130) Gervaz P, Bucher P, Neyroud-Caspar I, Soravia C and Morel P; “Proximal Location of Colon Cancer Is a Risk Factor for Development of Metachronous Colorectal Cancer: A Population-Based Study”; *Diseases of the Colon & Rectum* 2005, Volume 48, Number 2, 227-232, DOI: 10.1007/s10350-004-0805-7)
- 131) Ginzburg L, Dreiling DA. Successive independent (metachronous) carcinomas of the colon. *Ann Surg* 1956; 143:117-120.)
- 132) Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck Surg*. 1980;3:90–6
- 133) Gollub MJ, Maas M, Weiser M, et al. Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):97–101.)
- 134) Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term followup of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(1):75–82.).
- 135) Green, R. J., Metlay, J. P., Propert, K., Catalano, P. J., Macdonald, J. S., Mayer, R. J., & Haller, D. G. (2002). Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Annals of internal medicine*, 136(4), 261-269.
- 136) Greene M and Wilson J (1985) Second cancer following lymphatic and hematopoietic cancers in Connecticut, 1935–82. *NCI Monogr* 68: 191–217 ;
- 137) Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM, et al. A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg* 1986;203:123– 8.;

- 138) Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106(5):574–82.;
- 139) Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc* 2008;22(9):2030–5.;
- 140) Hajdu SI, Hajdu EO. Multiple primary tumors. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16:16-26.
- 141) Haraguchi S, Hioki M, Koizumi K, Hisayoshi T, Hirata T, Akiyama H, et al. Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender. *Respiration* 2007;74:192–5. ;
- 142) Hayat MJ, Howlander N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analysis from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist* 2007;12:20–37.
- 143) He JJ. Meta analysis of 2025 cases with multiple primary colorectal carcinoma. *Chinese journal of gastrointestinal surgery* 9(3):225-9, 2006 May.
- 144) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. "Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer "; *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 71, Issue 3, March 2001, Pages 975–980
- 145) Heald RJ, Bussey HJ. Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1975;18:6-10.).
- 146) Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. The lesion of the second cancer of the large bowel. *Br J Surg* 1972; 59:16-19. ;
- 147) Heald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990 May;72(3):172-4).
- 148) Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97(10):2432–9. ;
- 149) Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1541–9.).
- 150) Hildebrand P, Humke J, Oevermann E, Schloericke E, Burk C, Roblick UJ, Bruch HP, Czymek R. Influence of second or multiple tumours on the prognosis of patients with colorectal cancer. *Acta Chirurgica Iugoslavica.* 59(1):31-8, 2012.
- 151) Hoar SK, Wilson J, Blot WJ, et al. Second cancer following cancer of the digestive system in Connecticut, 1935–82. In: Greenwald P, ed. *Multiple cancers in Connecticut and Denmark*, National Cancer Institute Monograph 68. Washington, DC: US Government Printing Office, 1985;49–82. ;
- 152) Hojman D, Garriz RA, Markman I. Multiple malignant tumors of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1966; 9:121-126. ;
- 153) Howe H. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries; 2003;
- 154) Howell MA. The association between colorectal cancer and breast cancer. *J Chronic Dis* 1976;29:243–61.;
- 155) Hu H, Chang DT, Nikiforova MN, et al. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: a distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1660–1670.
- 156) Hu NC, Hsieh SC, Chen TJ, Chang JY;"Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review". *Chinese Medical Journal* 2009;122(24):3091-3093
- 157) Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403–8.
- 158) Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Nonaka M, Yoshida K. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology* 2003;65(2):113–7. ;

- 159) Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer, *Br. J. Surg.* 92 (2005) 235-239.
- 160) Ikeda, Y. Mori, M. Kajiyama, K. Haraguchi, Y. Sugimachi, K. Multiple primary gastric and colorectal cancer in Japan. *Int Surg.* 80(1):37-40, 1995 Jan-Mar.
- 161) Im YC, Kim CW, Park S, Kim JC. Oncologic outcomes and proper surveillance after local excision of rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84(2):94-100.)
- 162) Inada R, Yamamoto S, Takawa M, Fujita S, Akasu T. Laparoscopic resection of synchronous colorectal cancers in separate specimens. *Asian Journal of Endoscopic Surgery.* 7(3):227-231, August 2014.
- 163) International Agency for Research on Cancer World Health Organisation. International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-O Third Edition); January 1, 2004. Report No.: Internal Report No. 2004/02.),
- 164) Irimie A, Achimas-Cadariu P, Burz C, Puscas E. Multiple primary malignancies epidemiological analysis at a single tertiary institution. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19(1):69-73.)
- 165) Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med.* 2005;46:752-757.
- 166) Issami S, El, Sarroukh F., Rahali J., Ben Raïs Aouad N. Cancers primitifs multiples de la thyroïde et du côlon :à propos d'un cas et revue de littérature Multiple primary malignancies of thyroid gland and colon: A case report and literature review. *Médecine Nucléaire* 36 (2012) 633-636).
- 167) Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(26):1960-8.
- 168) Janssen-Heijnen, M. L., Houterman, S., Lemmens, V. E., Louwman, M. W., Maas, H. A., & Coebergh, J. W. W. (2005). Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Critical reviews in oncology/hematology*, 55(3), 231-240.
- 169) Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD002200. ;
- 170) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.)
- 171) Jiang Z, Muhammad S, Wang X. Retreatment of a patient who presented with synchronous multiple primary colorectal carcinoma: report of a case. *Chin J Cancer Res* 2013;25(4):482-485).
- 172) Johnson CD, Hara AK, Reed JE. Computed tomographic colonoscopy (Virtual colonoscopy): a new method for detecting colorectal neoplasms. *Endoscopy.* 1997;29:454-61.)
- 173) Kaibara N, Koga S, Jinnai D. "Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer" *Cancer*, Volume 54, Issue 9, pages 1870-1874, 1 November 1984
- 174) Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, Miyano Y, Koga S. Intraoperative colonoscopy for the diagnosis of multiple cancers of the large intestine. *Jpn J Surg.* 1982;12:117-21. ;
- 175) Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM, Jan CM, Huang YS, Huang TJ, Wang JY. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:547-53.
- 176) Kantor, A. F., McLaughlin, J. K., Curtis, R. E., Flannery, J. T. and Fraumeni, J. F., Jr.: Risk of second malignancy after cancers of the renal parenchyma, renal pelvis, and ureter. *Cancer*, 58: 1158, 1986.
- 177) Kawakami K, Yasutomoi M, Baba S. Analysis of the HNPCC registries data reported at the 43rd Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) meeting. In: Baba S, ed. *New strategies for treatment of hereditary colorectal cancer*. Tokyo: Churchill Livingstone, 1996:229-33. ;
- 178) Kawamura A, Adachi K, Ishihara S, Katsube T, Takashima T; "Correlation between microsatellite instability and metachronous disease recurrence after endoscopic mucosal

- resection in patients with early stage gastric carcinoma”. *Cancer*, Volume 91, Issue 2, pages 339–345, 15 January 2001
- 179) Kiefer PJ, Thorson AG, Christensen MA “Metachronous colorectal cancer. Time interval to presentation of a metachronous cancer”. *Diseases of the colon & rectum*; Volume 29, Number 6 (1986), 378-382
 - 180) Kilciksiz S, Gokce T, Baloglu A, Calli A, Kaynak C, Kilic B, Eski E, Nalbantoglu G, Yigitbas HA ;” Characteristics of Synchronous- and Metachronous-Type Multiple Primary Neoplasms: A Study of Hospital-Based Cancer Registry in Turkey”; *Clinical Genitourinary Cancer* , Volume 5, Issue 7 , Pages 438-445 , December 2007
 - 181) Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007;357(14):1403–12.).
 - 182) Kim HS, Cho NB, Yoo JH, et al. Microsatellite instability in double primary cancers of the colorectum and stomach. *Mod Pathol* 2001; 14(6):543–8.).
 - 183) Kim MN, Kang JM, Yang JI, et al. Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated by endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(11):1619–25.).
 - 184) Kim SH, Kim HJ, Lee JI, Lee YS, Kang WK, Park JK, et al. Multiple primary cancers including colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2008;24:467-72.
 - 185) Kim YJ, Kim NK, Lee KY, Sohn SK, Min JS. Clinicopathologic characteristics of multiple primary colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2002;18:343-8. ;
 - 186) Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto A, Hizuta A, Orita K. Synchronous colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology* 1994;41:409–12.),
 - 187) Kobayashi H, Higuchi T, Uetake H, et al. Resection with en bloc removal of regional lymph node after endoscopic resection for T1 colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4161–7.).
 - 188) Kobayashi Y, Arimoto H, Watanabe S. Occurrence of multiple primary cancer at the National Cancer Center Hospital, 1962–1989. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:233–51.).
 - 189) Kolfschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, et al. Successful an safe introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in dutch hospitals. *Ann Surg* 2013;257(5):916–21. ;
 - 190) Konstantinopoulos PA, Kominea A, Vandoros G, et al. Oestrogen receptor beta (ERbeta) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour’s dedifferentiation. *Eur J Cancer* 2003;39(9):1251–8. ;
 - 191) Koo DJ, Yoon DS, Lee JJ, Park CJ. Clinical analysis of 65 multiple primary cancer cases. *J Korean Surg Soc* 1999;56:137-42.
 - 192) Korea Central Cancer Registry. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer registry, based-on registered data from 139 hospitals. Goyang: National Cancer Center; 2003.;
 - 193) Kreibig, W.:Quoted by CORNES JS.(17 Cornes JS.; “Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient”; doi: 10.1136/jcp.13.6.483, *J Clin Pathol* 1960 13: 483-489)
 - 194) Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD003432.
 - 195) Kumar S, Shah JP, Bryant CS, et al. Second neoplasms in survivors of endometrial cancer: impact of radiation therapy. *Gynecology Oncology* 2009;113(2):233–9..
 - 196) Lam AK, Gopalan V, Carmichael R, et al. Metachronous carcinomas in colorectum and its clinicopathological significance. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1303–1310.
 - 197) Lam AK, Carmichael R, Buettner PG, Gopalan V, Ho YH, et al. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *The American Journal of Surgery.* 2011;202(1):39-44. ;
 - 198) Lan YT, Lin JK, Li AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. Metachronous colorectal cancer: necessity of post-operative colonoscopic surveillance. *Int J Colorectal Dis* 2005;20(2):121–5.
 - 199) Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984;147(3):330–3.).

- 200) Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis, *J. Natl. Cancer Inst.* 97 (2005) 1679-1687. ;
- 201) Lasser A. Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1978; 21:20-22. ;
- 202) Latournerie M, Jooste V, Cottet V, et al. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. *Br J Surg.* 2008;95: 1528–1533. ;
- 203) Lee J.W., Kim J.W., Kim N.K. Clinical Characteristics of Colorectal Cancer Patients With a Second Primary Cancer. *Ann Coloproctol* 2014;30(1):18-22;
- 204) Lee SH, Ahn BK, Baek SU. Multiple primary cancers in extracolonic sites with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 24(3):301-4, 2009 Mar.
- 205) Lee SY, Kim BC, Han KS, Hong CW, Sohn DK, Park SC, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, Kim DY, Oh JH. Incidence and risk factors of metachronous colorectal neoplasm after curative resection of colorectal cancer in Korean patients. *Journal of Digestive Diseases.* 15(7):367-376, July 2014).
- 206) Lee TK, Barringer M, Myers RT, Sterchi JM. "Multiple Primary Carcinomas of the Colon and Associated Extracolonic Primary Malignant Tumors"; *Ann Surg.* 1982 April; 195(4): 501–507
- 207) Lee WS, Lee JN, Choi S, Jung M, Baek JH, Lee WK. Multiple primary malignancies involving colorectal cancer--clinical characteristics and prognosis with reference to surveillance. *Langenbecks Arch Surg.* 395(4):359-64, 2010 Apr.
- 208) Levi F, Boffetta P, La Vecchia C. High constant incidence rates of second primary neoplasms. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:385e8.).
- 209) Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, La Vecchia C. Age-specific incidence of all neoplasms after colorectal cancer. *Annals of Epidemiology* 24 (2014) 785-788).
- 210) Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, Maspoli-Conconi M, Rosato V, Bosetti C, et al. High constant incidence of second primary colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013;132:1679-82.)
- 211) Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Re: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:529. author reply 29-30. ;
- 212) Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bulow S. The outcome of rectal cancer after early salvage surgery following transanal endoscopic microsurgery seems promising. *Dan Med J* 2012;59(9):A4507.;
- 213) Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bulow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol* 2013;17(4):397–403.)
- 214) Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM; "Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age"; *British Journal of Surgery*, Volume 90, Issue 2, pages 205–214, February 2003
- 215) Liang W. Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: Evidence for the protective effect of female hormone. *European Journal of Cancer* 43 (2 0 0 7) 1 8 5 6 –1 8 6 1).
- 216) Liu L, de Vries E, Louwman M, et al. Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *International Journal of Cancer* 2011;128(7):1659–67.).
- 217) Liu L, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Second primary cancers in subsites of colon and rectum in patients with previous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56(2):158–68.
- 218) Liu YY, Chen YM, Yen SH, Tsai CM, Perng RP. Multiple primary malignancies involving lung cancer-clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer.* 35(2):189-94, 2002 Feb.)
- 219) Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313–27.)
- 220) Long JW, Mayo CW, Dockerty MB, Judd ES Jr. Recurrent versus new and independent carcinomas of the colon and rectum. *Mayo Clin Proc* 1950; 25:169-178. ;

- 221) Luchtefeld MA, Ross DS, Zander JD, Folse JR. Late development of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:180–4. ;
- 222) Luciani A, Ascione G, Marussi D, Oldani S, Caldiera S, Bozzoni S, Codeca C, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the elderly. *Medical Oncology*. 26(1):27-31, 2009.
- 223) Lynge E, Jensen OM, Carstensen B. Second cancer following cancer of the digestive system in Denmark, 1943–80. In: Greenwald P, ed. *Multiple cancers in Connecticut and Denmark*, National Cancer Institute Monograph 68. Washington, DC: US Government Printing Office, 1985;277–308.;
- 224) Maddams J, Utley M, Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010e2040. *Br J Cancer* 2012;107(7): 1195–202.).
- 225) Maehara Y, Tomisaki S, Emi Y, et al. Clinicopathological features of patients who died with second primary cancer after curative resection for gastric cancer. *Anticancer Res* 1995;15(3):1049–53. ;
- 226) Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:566–71.;
- 227) Markakis C, Marinis A, Dikeakos P, Grivas P, Voultsov M, Liarmakopoulos E, Zervogiannakou P, Rizos S. Multiple synchronous primary neoplasms of the breast, colon and rectum after surgery for endometrial cancer: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 4 (2013) 493– 495.
- 228) Maruyama H, Hasuike Y, Furukawa J, et al. Multiple colorectal carcinomas and colorectal carcinoma associated with multiple primary malignancies. *Surg Today* 1992;22:99–104. ;
- 229) Maxfield RG. Colonoscopy as a routine preoperative procedure for carcinoma of the colon. *Am J Surg* 1984;147:477-80. ;
- 230) McCashland TM, Brand R, Lyden E, de Garmo P. CORI Research Project. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol* 2001;96:882–6. ;
- 231) Mehdi I, Shah AH, Moona MS, Verma K, Abussa A, Elramih R,El-Hashmi H “Synchronous and Metachronous Malignant Tumours expect the un-expected; *J Pak Med Assoc*. 2010 Nov;60(11):905-9.
- 232) Melvin WV,Parsh S,Murthy RSC,Koger L,Weaver WL,Hoover EL. “Multiple synchronous primary intra-abdomhnal neoplasms”*J Natl Med Assoc*. 1989 November; 81(11): 1177-8, 1183.
- 233) Mistry M, Parkin DM, Ahmad AS, Sasieni P. Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. *Br J Cancer* 2011; 105(11):1795–803. ;
- 234) Mitchell M E, Johnson J A, Wilton P B. Five Primary Synchronous Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. *Journals@Ovid Full TextJournal of Clinical Gastroenterology*. 23(4):284-288, December 1996.)
- 235) Modica S, Roncucci L, Benatti P, et al. Familial aggregation of tumors and detection of hereditary non-polyposis colorectal cancer in 3-year experience of 2 population-based colorectal-cancer registries. *Int J Cancer* 1995;62:685–900. ;
- 236) Moertel CG, Barga JA, Dockerty MB. Multiple carcinoma of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology*. 1958;34:85-98.
- 237) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. III. Tumors of multicentric origin. *Cancer* 1961; 14:238-248.
- 238) Moertel CG. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. *Ann N Y Acad Sci* 1964;114:886–95. ;
- 239) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms – their incidence and significance. Resent results. *Cancer Res* 1966; 7:76-88
- 240) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: Historical perspectives. *Cancer* 1977; 40: 1786.

- 241) Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, McGee JB, Bleday R, Kruskal JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000;43(3):303–11.).
- 242) Morson B “The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel”; *Proc R Soc Med.* 1974 June; 67(6 Pt 1): 451–457.
- 243) Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011;35:442–447.
- 244) Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum* 2012;55:522–531.
- 245) National workgroup gastrointestinal oncology guidelines. National Dutch oncology guidelines. 1-1-2000. Ref Type: Internet Communication. ;
- 246) Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(14):1067–71.;).
- 247) Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, Morimoto LM, Doria-Rose VP, Templeton A, et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007;67:7534-9. ;
- 248) Newschaffer CJ, Topham A, Herzberg T, Weiner S, Weinberg DS. Risk of colorectal cancer after breast cancer. *The Lancet*, Volume 357, Issue 9259, 17 March 2001, Pages 837-840.
- 249) Nguyen B D. Incidental PET/CT Detection of Thyroid and Breast Cancer During Recurrence of Colorectal Carcinoma *Clin Nucl Med* 2007;32: 59–63).
- 250) Nikoloudis N, Saliangas K, Economou A, Andreadis E, Siminou S, et al. Synchronous colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8:177-9. ;
- 251) Nishimura Y. Komatsu S. Ichikawa D. Okamoto K. Shiozaki A. Fujiwara H. Murayama Y. Kuriu Y. Ikoma H. Nakanishi M. Ochiai T. Kokuba Y. Otsuji E. The clinical influence of double or multiple primary cancers on the prognosis of patients with gastric cancer. *Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy.* 39(12):2301-3, 2012 Nov.
- 252) Nosho K, Kure S, Irahara N, Shima K, Baba Y, et al. A Prospective Cohort Study Shows Unique Epigenetic, Genetic, and Prognostic Features of Synchronous Colorectal Cancers. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1609–20.).
- 253) Oeffinger KC, Baxi SS, Friedman DN, Moskowitz CS. Solid Tumor Second Primary Neoplasms: Who Is at Risk, What Can We Do? *Seminars in Oncology*, Volume 40, Issue 6, December 2013, Pages 676-689)
- 254) Otroek ZK, Mahfouz RAR, Salem ZM. Four primary tumors of lung, bladder, prostate and breast in a male patient. *South Med J* 2005;98: 946–9.)
- 255) Ouchi A. Sakuma A. Sugawara T. Kawakami K. Shiiba K. Ebina N. Sato T. Clinico-pathological studies on multiple colorectal cancer. *Gan No Rinsho - Japanese Journal of Cancer Clinics.* 29(12):1424-32, 1983 Oct.
- 256) Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(1):38–43. ;
- 257) Pagana TJ, Ledesma EJ, Mittelman A, Nava HR. The use of colonoscopy in the study of synchronous colorectal neoplasms. *Cancer.* 1984;53:356-9. ;
- 258) Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, Papapolychroniadis K, Paramythiotis D, Fotiadis P, et al. Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 1:S97-100.;
- 259) Parkash O. Multiple primary malignancies. A statistical study based on autopsy data from 1943-1972. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1977; 375:281-286. ;
- 260) Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000., *Lancet Oncol* 2000;2:533–43.)
- 261) Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:329–334. ;

- 262) Peel DJ, Ziogas A, Fox EA, et al. Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1517–22. ;
- 263) Peyman MA. The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. *Br J Cancer*. 1962;16:56–71.
- 264) Pinol V, Andreu M, Castells A, et al. Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1192–1200. ;
- 265) Pojarliev T, Birdanov Y, Yurukov I, Tomov O. Preliminary experience with Da Vinci robotic system in the surgical division of Dobre Hospital of Sofia. *Scripta Scientifica Medica*, volume 45, suppl.2, 2013, p.240.
- 266) Polk HC Jr, Spratt JS Jr, Butcher HR Jr. Frequency of multiple primary malignant neoplasms associated with colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1965; 109:71-75. ;
- 267) Qiu, M. Z., Yuan, Z. Y., Luo, H. Y., Ruan, D. Y., Wang, Z. Q., Wang, F. H., ... & Xu, R. H. (2010). Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients. *Tumor Biology*, 31(4), 255-260.
- 268) Quirke P, Palmer T, Hutchins GG, West NP. Histopathological work-up of resection specimens, local excisions and biopsies in colorectal cancer. *Dig Dis* 2012;30(Suppl 2):2–8).
- 269) Raab R, Werner U, Lohlein D. Multiple colorectal cancers: properties and long-term prognosis. *Chirurg*. 59(2):96-100, 1988 Feb.
- 270) Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 160(4):1255-1259, October 1998).
- 271) Rabbani F, Reuter VE, Katz J, et al. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: influence of histologic type. *Urology* 2000; 56:399-403. ;
- 272) Rao DB, Batina RR, Ray M. Multiple primary malignancy in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26:526-527).
- 273) Rennert G, Robinson E, Rennert HS, Neugut AI. Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors. *Int J Cancer*.1955;60:743-7.
- 274) Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739–750.
- 275) Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56(3):160–7.)
- 276) Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130(6):1865–71.
- 277) Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(8):921–8. ;
- 278) Riopel MA, Klimstra DS, Godellas CV, et al. Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1030–1036;
- 279) Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. Colorectal tumor screening in women with past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. *Cancer* 1968;57:1235–9.
- 280) Saito S, Hosoya Y, Togashi K, Kurashina K, Haruta H, Hyodo M, Koinuma K, Horie H, Yasuda Y and Nagai H; “Prevalence of Synchronous Colorectal Neoplasms Detected by Colonoscopy in Patients with Gastric Cancer”; *Surgery Today* 2008, Volume 38, Number 1, 20-25, DOI: 10.1007/s00595-007-3567-8
- 281) Sakellakis M, Peroukides S, Iconomou G, Boumpoucheropoulos S, Kalofonos H. Multiple primary malignancies: a report of two cases. *Chin J Cancer Res* 2014;26(2):215-218;
- 282) Salem A, Abu-Hijlih R, Abdelrahman F, Turfa R, Amarin R, Farah N, Sughayer M, Almousa A, Khader J. Multiple primary malignancies: analysis of 23 patients with at least three tumors. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 43(3):437-43, 2012 Sep.

- 283) Salloum, E., Doria, R., Schubert, W., Zelterman, D., Holford, T., Roberts, K. B., Farber, L. R., Kiehl, R. K., Cardinale, J. and Cooper, D. L.: Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J. Clin. Oncol.*, 14: 2435, 1996.
- 284) Samadder N J, Curtin K, Wong J, Tuohy T M F, Mineau G P., Smith K R, Pimentel R, Pappas L, Boucher K, Garrido-Laguna I, Provenzale D, Burt R W. Epidemiology and Familial Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association (Impact Factor: 5.64)*. 04/2014; DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.017).
- 285) Sankila R, Pukkala E and Teppo L (1995) Risk of subsequent malignant neoplasms among 470000 cancer patients in Finland 1953–1991. *Int J Cancer* 60: 464–470;
- 286) Sazhin VP, Gostkin PA, Siatkin DA. One-stage laparoscopic resection of colon at primary-multiple cancer. *Khirurgiia*. (6):4-7, 2007.
- 287) Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, Efron J, Cameron JL, Edil BH, Schulick RD, Choti MA, Wolfgang CL, Pawlik TM. Patient Readmission and Mortality after Colorectal Surgery for Colon Cancer: Impact of Length of Stay Relative to Other Clinical Factors. *J Am Coll Surg* 2012;214:390–399).
- 288) Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females., *J Natl Cancer Inst* 1969;43:15–32.
- 289) Schoenberg BS. Multiple primary malignant neoplasms. The Connecticut experience, 1935-1964. *Recent Results Cancer Res* 1977;58:1-173.
- 290) Schottenfeld, D., Gantt, R. C. and Wynder, E. L.: The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung: a prospective study. *Prev. Med.*, 3 277, 1974.;
- 291) Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1310–22. ;
- 292) Shah IA, Alfsen GC. Multiple primary malignant tumors involving the large bowel. *Diseases of the Colon & Rectum*. 27(12):798-802, 1984 Dec.
- 293) Sharp HJ, Swanson DA, Pugh TJ, Zhang M, Phan J, Kudchadker R, Bruno TL, Kuban DA, Lee AK et al. Screening colonoscopy before prostate cancer treatment can detect colorectal cancers in asymptomatic patients and reduce the rate of complications after brachytherapy. *Practical Radiation Oncology*, Volume 2, Issue 3, July–September 2012, Pages e7-e13.
- 294) Sicklick JK, Ahuja N. 9 – Stool and Blood Sampling for Early Detection of Colorectal Cancer. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Colorectal Cancer*. Stephen Yang, Susan Gearhart, Nita Ahuja. 2011, Pages 93–105
- 295) Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4.)
- 296) Silver SA, Epstein JI. Adenocarcinoma of the colon simulating primary urinary bladder neoplasia. A report of nine cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:171–178.
- 297) Slater G, Aufses Jr AH, Szporn A. Synchronous carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:283–7. ;
- 298) Slaughter DP. Multiplicity of origin of malignant tumors: collective review. *Int Abstr Surg* 1944;79:89.
- 299) Spratt JS Jr, Hoag MG. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow-up. 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg* 1966; 164:775-784. ;
- 300) Steinhagen E, Markowitz AJ, Guillem JG. How to manage a patient with multiple adenomatous polyps. *Surg Oncol Clin North Am* 2010; 19:711-23.)

- 301) Steinhagen E, Moore HG, Lee-Kong SA, Shia J, Eaton A, Markowitz AJ, Russo P, Guillem JG. Patients With Colorectal and Renal Cell Carcinoma Diagnoses Appear to Be at Risk for Additional Malignancies. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 12, No. 1, 23-7 ; 2013.
- 302) Stipa F, Giaccaglia V, Burza A. Management and outcome of local recurrence following transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55(3):262–9. ;
- 303) Storm H and Prener A (1985) Second cancer following lymphatic and hematopoietic cancers in Denmark, 1943–1980. *NCI Monogr* 68: 389–410 ;
- 304) Stucky CC, Pockaj BA, Novotny PJ, et al. Long-term follow-up and individual item analysis of quality of life assessments related to laparoscopic-assisted colectomy in the COST trial 93-46-53 (INT 0146). *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2422–31. ;
- 305) Suzuki A, Koide N, Takeuchi D, Okumura M, Ishizone S, Suga T, et al. Prevalence of synchronous colorectal neoplasms in surgically treated gastric cancer patients and significance of screening colonoscopy, *Dig. Endosc.* 26 (2014) 396-402.).
- 306) Tachimori Y. Cancer screening in patients with cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002, 32:118-9. ;
- 307) Takahashi H, Shimoda T, Ikegami M, Tanoue S, Ishikawa E, Sakurai K. Clinical and pathological studies of multiple primary carcinoma of the colon and rectum. *Japanese Journal of Cancer Clinics.* 29(7):817-22, 1983 Jun.
- 308) Takeuchi D, Koide N, Komatsu D, Okumura M, Suzuki A, Miyagawa S. Relationships of obesity and diabetes mellitus to other primary cancers in surgically treated gastric cancer patients. *International Journal of Surgery* 12 (2014) 587-593;
- 309) Takeuchi H, Toda T, Nagasaki S, Kawano T, Minamisono Y, Maehara Y, et al. Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 1997;64:304-7. ;
- 310) Tang, L., Liu, K., Wang, J., Wang, C., Zhao, P., & Liu, J. (2010). High preoperative plasma fibrinogen levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*, 102(5), 428-432.
- 311) Tate JJ, Rawlinson J, Royle GT, Brunton FJ, Taylor I. Pre-operative or postoperative colonic examination for synchronous lesions in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1988;75: 1016-8.
- 312) Teppo L, Pukkala E, Saxen E. Multiple cancer—an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:207–17. ;
- 313) Thong, M. S. Y.; Mols, F.; Verhoeven, R. H. A. ; Liu, L.; Andrykowski, M. A.; Roukema, J. A.; van de Poll-Franse, L. V. Multiple primary cancer survivors have poorer health status and well-being than single primary cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Psycho-Oncology.* 22(8):1834-1842, August 2013.
- 314) Tomoda H, Taketomi A, Kohnoe S, Seo Y, Saito T. Second primary multiple primary cancers in Japanese hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncol Rep* 1998;5:143–5. ;
- 315) Tomoda, H. Taketomi, A. Baba, H. Kohnoe, S. Seo, Y. Saito, T. Multiple primary colorectal and gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep.* 5(1):147-9, 1998 Jan-Feb.
- 316) Toth A, Harsanyi L, Szecseny A. Multiple primary malignant tumours of patients treated for colorectal carcinoma (clinical analysis of 61 cases). *Acta Chir Hung.* 30(2):163-9, 1989.
- 317) Travieso CR Jr, Knoepp LF Jr, Hanley PH. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1972; 15:1-6.).
- 318) Travis L, Curtis R, Boice JJ, Hankey B and Fraumeni JJ (1991) Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67: 2002–2009 ;
- 319) Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship – genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(1):15–25.).
- 320) Tucker, M. A., Coleman, C. N., Cox, R. S., Varghese, A. and Rosenberg, S. A.: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 318 76, 1988.;

- 321) Turunen, M. J., & Kivilaakso, E. O. (1981). Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *Annals of surgery*, 194(5), 639-641.
- 322) Ueno M, Muto T, Oya M, et al. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003;8:162-7.;
- 323) Utsunomiya J, Miyaki M. Studies of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 1998;3:53-74.
- 324) Vaittinen P and Hemminki K (2000) Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer* 88: 998-1002 ;
- 325) van de Velde, Cornelis JH, et al. "EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum." *European Journal of Cancer* (2014) 50, 1.e1- 1.e34
- 326) van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Sentinel-lymphnode procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(6):540-50.).
- 327) van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013;49(April (6)):1422-36.
- 328) van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3449-59. ;
- 329) Van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:1321-5. ;
- 330) Velayos FS, Lee SH, Qiu H, et al. The mechanism of microsatellite instability is different in synchronous and metachronous colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:329-335. ;
- 331) von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013;45(1):51-9.).
- 332) Wagner HE, Barbier PA, Luder PJ, et al. Prognosis in synchronous colorectal carcinomas. *Z Gastroenterol* 1988;26:117-20.
- 333) Wang HZ, Huang XF, Wang Y, et al. Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:2136 - 9.).
- 334) Wang W, Zhou ZW, Wan DS, Lu ZH, Chen G, Pan ZZ, Li LR, Wu XJ, Ding PR. Clinical analyses of 70 cases of multiple primary colorectal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer.* 27(5):505-9, 2008 May.
- 335) Warren KW. Malignant lymphoma of the duodenum, small intestine and colon. *Surg Clin North Am.* 1959 Jun;39(3):725-735..
- 336) Warren S, Ehrenreich T. Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res* 1988;4:744. ;
- 337) Warren S, Ehrenreich T. Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res* 1944; 4:554-570.
- 338) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
- 339) Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-85.
- 340) Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96:516-20.).
- 341) Weber DC, Wang H, Bouchardyyz C, Rossetx A, Rapitiz E, Schmidlinj F, Rouzaud M, Miralbell R. Estimated Dose to the Rectum and Colon in Prostate Cancer Patients Treated with Exclusive Radiation Therapy Presenting a Secondary Colorectal Malignancy. *Clinical Oncology* (2009) 21: 687e694 doi:10.1016/j.clon.2009.05.008).

- 342) Weinberger HA. Multiple colorectal carcinomas. Management and biologic considerations. *NY State J Med* 1979; 79:1088- 1091. ;
- 343) Weir JA. Colorectal cancer: metachronous and other associated neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1975; 18:4-5. ;
- 344) Welch JP. Multiple colorectal tumors. An appraisal of natural history and therapeutic options. *American Journal of Surgery*. 142(2):274-80, 1981 Aug.
- 345) Whipham,T; Quoted by CORNES JS.(Cornes JS.; “Multiple primary cancers: primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient”; doi: 10.1136/jcp.13.6.483, *J Clin Pathol* 1960 13: 483-489)
- 346) Wynder, E. L., Mushinski, M. and Spivak, J. C.: Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer*, 40 1872, 1977.
- 347) Xu LB. Shao YF. Zhao DB. Wu TC. Wang HP. Zhao P. Therapeutic options and prognosis of synchronous multiple primary colorectal carcinomas. *Chinese Journal of Oncology*. 27(7):435-7, 2005 Jul.
- 348) Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. The Risk of Multiple Primary Malignancies with Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: S30–S36 DOI: 10.1007/s10350-006-0600-8).
- 349) Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31(2):128–36. ;
- 350) Yoon HK, Kim JP. Multiple primary malignant neoplasm. *J Korean Surg Soc* 1984;26:1-9.
- 351) Yoon, J.W., Lee, S.H., Ahn, B.K., and Baek, S.U. Clinical characteristics of multiple primary colorectal cancers. *Cancer Res. Treat.* 2008; 40: 71–74
- 352) Yuhara H., Steinmaus C., Cohen S.E., Corley D.A., Tei Y., Buffler P.A., Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am. J. Gastroenterol.* 106 (2011) 1911-1921.
- 353) Yun HR, Yi LJ, Cho YK, et al. Double primary malignancy in colorectal cancer patientseMSI is the useful marker for predicting double primary tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(4):369–75. ;
- 354) Zhang CH, He YL, Zhan WH, Cai SR, Huang MJ, Wang JP, Peng JJ. Clinical analysis of multiple primary carcinomas in colorectal cancer patients. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 8(1):38-40, 2005 Jan.
- 355) Zubaidi A. Multiple Primary Cancers of the Colon, Rectum, and the Thyroid Gland. *Saudi J Gastroenterol.* Oct 2008; 14(4): 202–205.)

