

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ“
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД

д-р ВАСИЛ МАРИНОВ ПАВЛОВ

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител: Проф. д-р ГЕОРГИ ТОДОРОВ, дм

София, 2015

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ“
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД

д-р Васил Маринов Павлов

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност: „Обща хирургия“

Научен ръководител: Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм

Рецензенти:

Проф. д-р Никола Николов Владов, д.м.н.

Доц. д-р Костадин Георгиев Ангелов, д.м.

София, 2015

Дисертационният труд е написан на 243 стандартни страници и е онагледен с 59 фигури, 56 таблици и 6 приложения. Библиографската справка включва 355 заглавия – 14 български и 341 чуждестранни. От всички цитирани публикации 14 са на кирилица и 341 – на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет с единодушно гласуване и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по хирургия на Медицински факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита ще се проведе на 21.05.2015г. от 13:00ч в аудитория „Проф. Янко Добрев“ на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД на основание чл.4, ал.2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, чл.2, ал.2 от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България, на чл.5 ал.2 във връзка с чл.73, ал.2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински Университет – София и въз основа на Заповед № РК36-517/25.03.2015г. на Ректора на МУ-София, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм
2. Доц. д-р Костадин Георгиев Ангелов, дм
3. Проф. д-р Александър Петров Червенияков, дмн
4. Проф. д-р Никола Николов Владов, дмн
5. Доц. д-р Михаил Владимиров Радионов, дм

Резервни членове: 1. Доц. д-р Димитър Иванов Буланов, дм

2. Доц. д-р Кирил Василев Драганов, дм

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по хирургия, Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, бул. „Г. Софийски“ №1 и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

Съдържание:

1. Цел и задачи.....	стр. 6
2. Материали и методи.....	стр. 7
3. Резултати.....	стр. 11
3.1. Множествени тумори в контекста на отделните случаи(пациенти).....	стр. 11
3.1.1. Анализ на количествените показатели при множествени тумори.....	стр. 12
3.1.2. Анализ на категорийните показатели при множествени тумори.....	стр. 18
3.2. Солитарни тумори.....	стр. 23
3.3. Сравнителен анализ по групи болни в зависимост от характеристиките на тумора.....	стр. 24
3.3.1. Сравнителен анализ солитарни – множествени.....	стр. 24
3.3.2. Сравнителен анализ солитарни – синхронни.....	стр. 25
3.3.3. Сравнителен анализ солитарни – метахронни.....	стр. 26
3.3.4. Сравнителен анализ синхронни – метахронни.....	стр. 28
3.4. Анализ на туморите.....	стр. 30
3.4.1. Дебелочревни тумори.....	стр. 30
3.4.1.1. Групи – множествени и солитарни.....	стр. 30
3.4.1.2. Групи - синхронни и солитарни.....	стр. 33
3.4.1.3. Групи - метахронни и солитарни.....	стр. 35
3.5. Множествени първични колоректални тумори.....	стр. 38
3.6. Сравнителен анализ – множесвени КРК/солитарни КРК.....	стр. 38
3.7. Екстраколични тумори, асоциирани с КРК.....	стр. 40
3.8. Сравнителен анализ на болничния престой.....	стр. 42
3.9. Преживяемост на болните.....	стр. 42
3.10. Сравнителен анализ на преживяемостта.....	стр. 43
4. Обсъждане на резултатите.....	стр. 48
5. Изводи.....	стр. 65
6. Приноси.....	стр. 66

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 – неинсулинозависим 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

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 кликопатологичните 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.

II

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. 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. Опеределяното на множествените първични злокачествени тумори като такива е направено според критериите на Wagren 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. 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. Групата на множествените тумори е разделена на случаи със синхронни тумори(времеви интервал между диагнозите в рамките на шест месеца) и случаи с метакронни 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, кръвнoгруппова 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 категория „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.

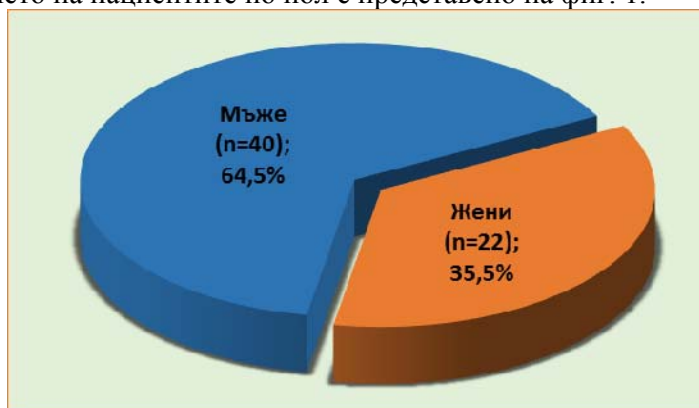
III РЕЗУЛТАТИ

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.

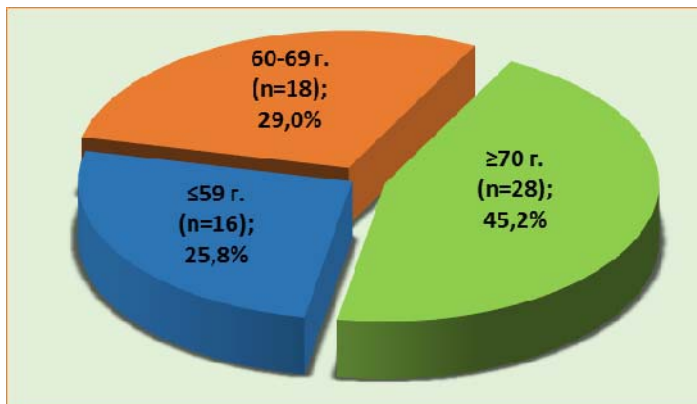
Относителният дял на мъжете е 64,5%, което е около 2/3 от изследваните. Това е показателно за по-голяма честота на множествените тумори в групата на мъжете. Обобщаващите статистически характеристики на възрастта на изследваната група пациенти е представена на таблица 1.

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:



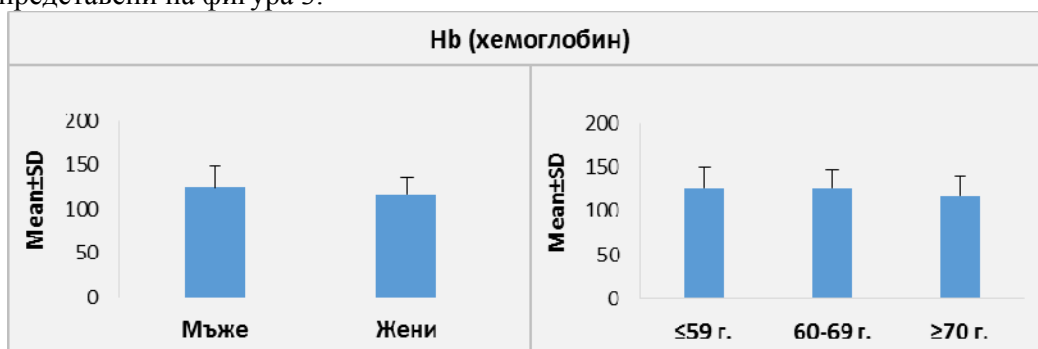
Фигура 2. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

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.

1.2.1. Hb (хемоглобин)

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



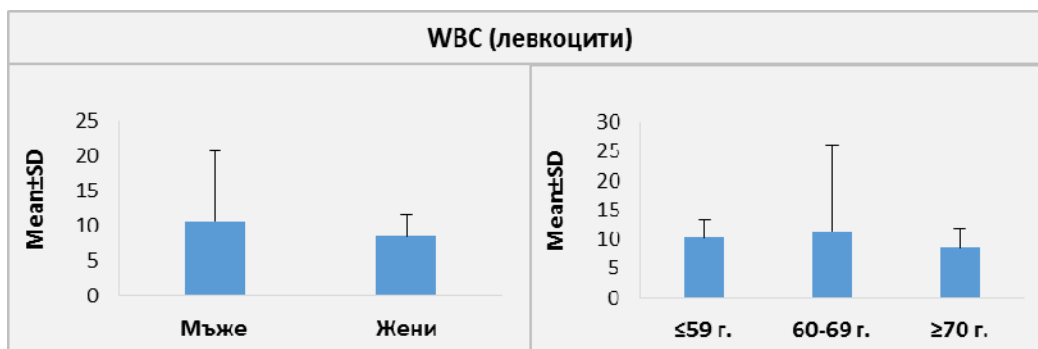
Фигура 3. Средни стойности на Hb по пол и възрастови групи.

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.

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%.

1.2.3. Thр (тромбоцити)

Средната стойност на Thр 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 ($p=0,214$). 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%).

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 5.

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 ($p=0,828$).



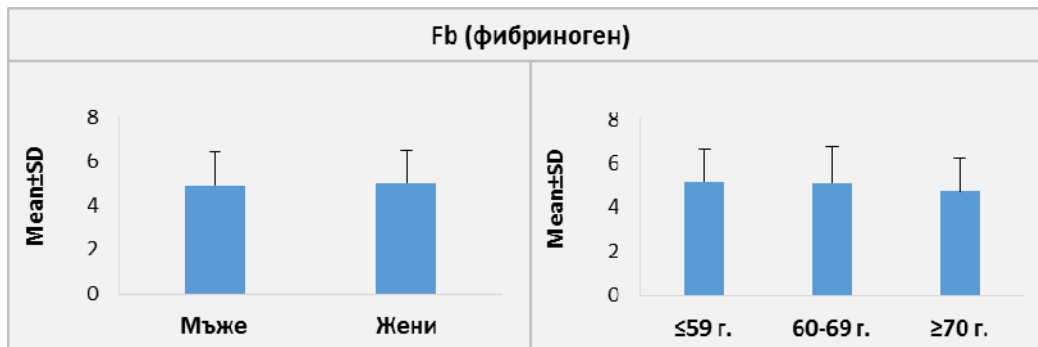
Фигура 5. Средни стойности на СУЕ по пол и възрастови групи.

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%.

1.2.5. Fb (фибриноген)

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

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



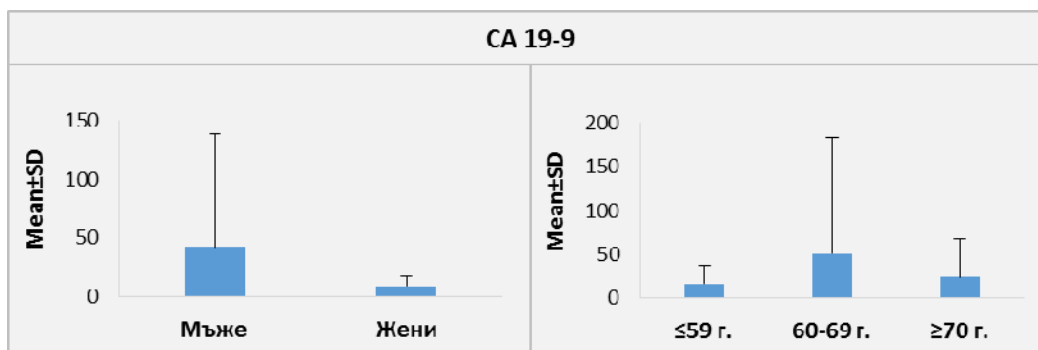
Фигура 6. Средни стойности на Fb по пол и възрастови групи.

Вариабилността е около 30% независимо от пола и възрастовата група.

1.2.6. СА 19-9

Средните стойности и стандартното отклонение на СА 19-9 по пол и възрастови групи са представени на фигура 7.

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 ($p=0,757$).



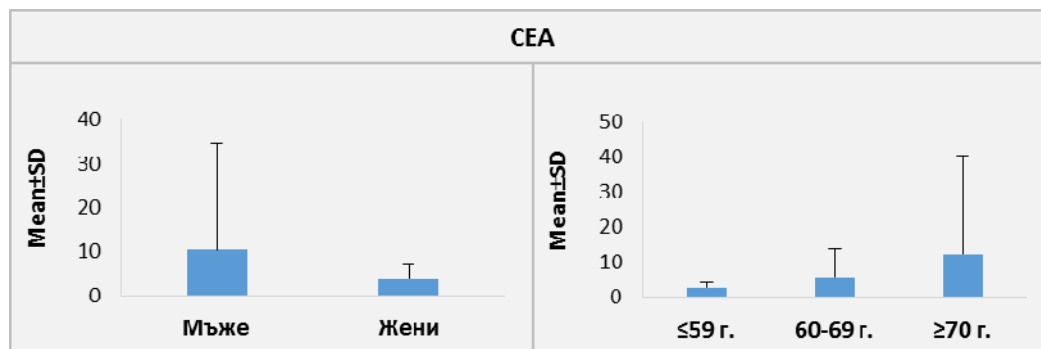
Фигура 7. Средни стойности на СА 19-9 по пол и възрастови групи.

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%.

1.2.7. CEA

Средните стойности и стандартното отклонение на CEA по пол и възрастови групи са представени на фигура 8.

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



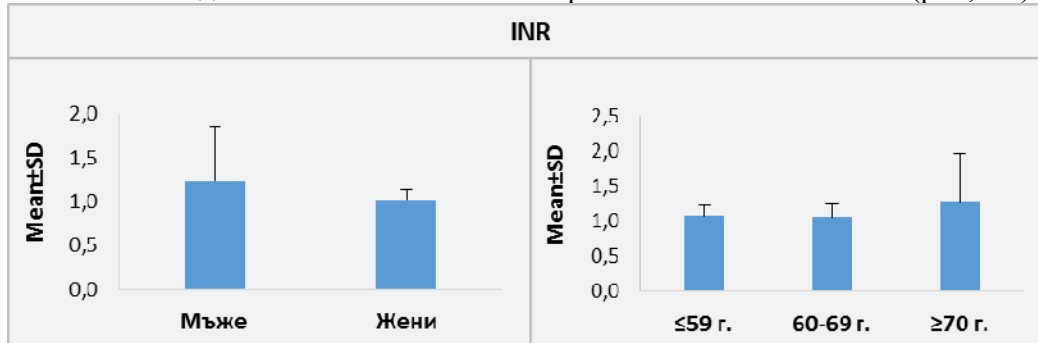
Фигура 8. Средни стойности на CEA по пол и възрастови групи.

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 вариационността във възрастовата група над 69 години.

1.2.8. INR

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

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 9. Средни стойности на INR по пол и възрастови групи.

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

1.2.9. Протромбиново време

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 ($p=0,336$).

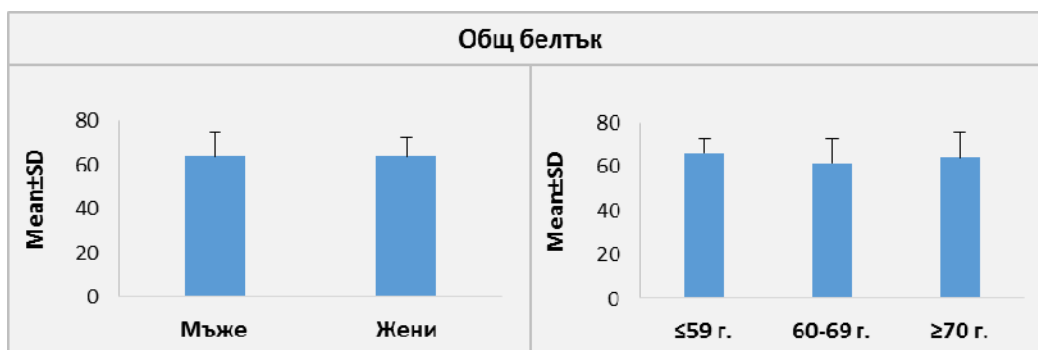
Коефициентът на вариация е 33,05%, при мъжете тази стойност е 37,39%, а при жените е значително по-ниска и е 9,24%. С най-голяма вариабилност по този показател са болните във възрастовата група над 69 г. (43,86%), в останалите две групи вариабилността е под 17%.

1.2.10. Кръвна захар

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%.

1.2.11. Общ белтък

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



Фигура 10. Средни стойности на общия белтък по пол и възрастови групи.

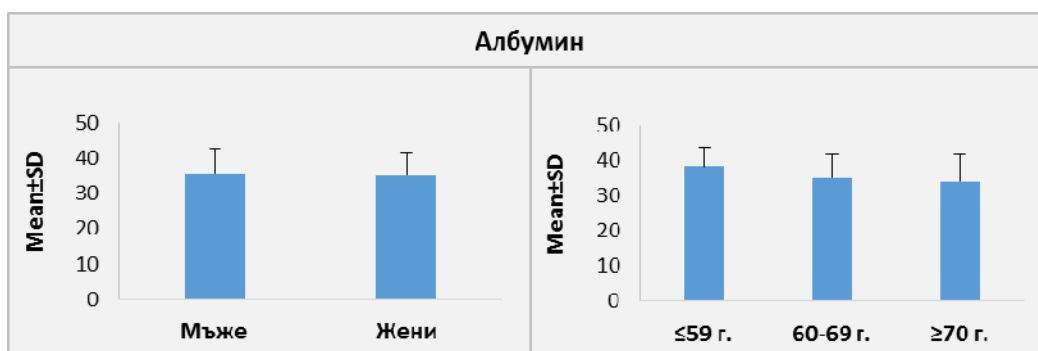
Средната стойност на общия белтък е 63,81g/l, като много близки стойности до тази се получават и при двата пола. Значими различия не се наблюдават и между болните в различните възрастови групи ($p=0,565$).

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

1.2.12. Албумин

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

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 11. Средни стойности на албумина по пол и възрастови групи.

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

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 12.



Фигура 12. 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

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 ($p=0,797$).

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

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

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.13). В групата на мъжете 30% от тях страдат от това заболяване, а при жените този процент е 9,1.



Фигура 13. 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.14). В групата на мъжете 2,5% от тях са имали холецистектомия в миналото, а при жените този процент е 13,6.



Фигура 14. Разпределение на болните по холецистектомия в миналото

1.3.4. Апендектомия в миналото

Апендектомия в миналото са имали 19,4% от болните (фиг.14). При мъжете този процент е 15,0, а при жените – 27,3%.



Фигура 14. Разпределение на болните по апендектомия в миналото

1.3.5. 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.

1.3.6. Стадий на злокачественото заболяване

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 метахронни тумори, а във „втори тумор“ са включени синхронните тумори в по-ранен стадий и хронологично първите тумори в групата с метахронни такива.



Фигура 15. 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

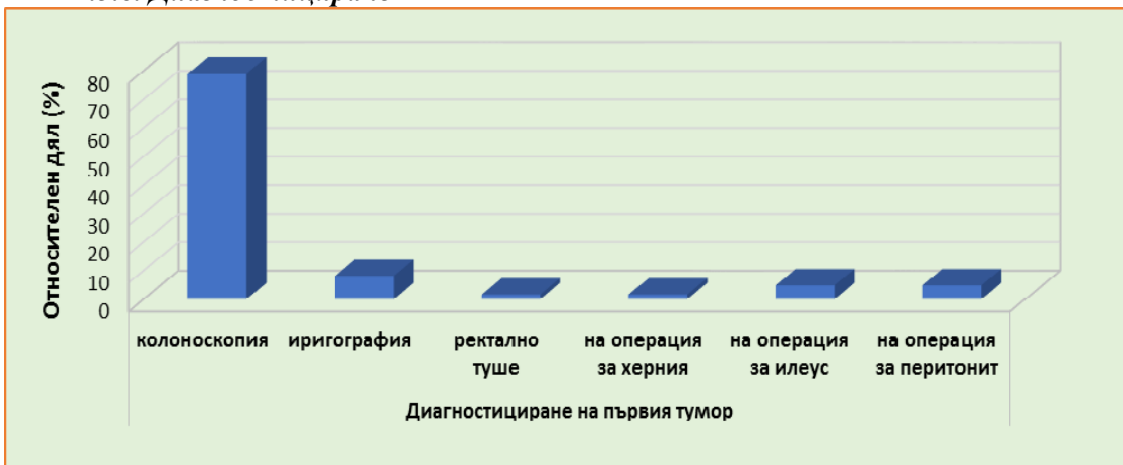
16. Разпределение на болните по стадий на втори тумор

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

1.3.7. 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.

1.3.8. Диагностициране



Фигура 17. 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).

1.3.9. Планова/спешна операция

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%.

1.3.10. Образни данни за далечни метастази

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

1.3.11. 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.

1.3.12. Брой аденоми в дебелото черво 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.

1.3.13. Брой на туморите



Фигура 18. 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.

1.3.14. Пациенти синхронни/метахронни



Фигура 19. Разпределение на болните по група – синхронни/метахронни

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

1.3.15. 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%.

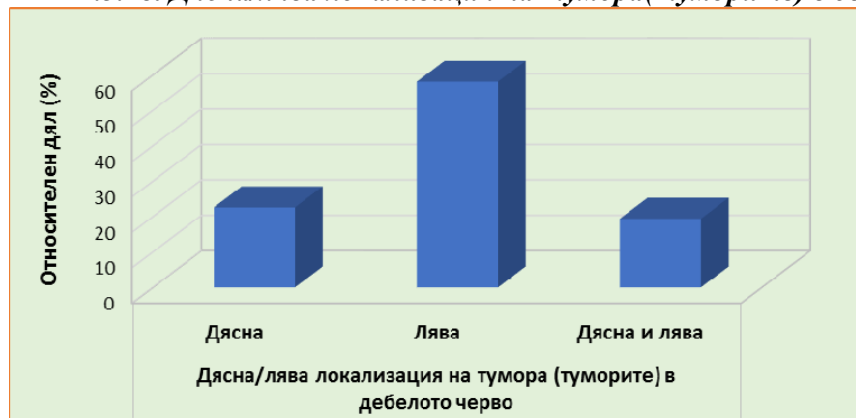
1.3.16. Химиотерапия след първия(хронологично) тумор

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.

1.3.17. Кръвногруппова принадлежност

При двама пациенти няма документация за кръвна група – те не са оперирани в клиниката. Домниниращи кръвни групи се оказват А1(+) и 0(+) с по 27,4%. При мъжете най-честата кръвна група е 0(+) – 32,5% от случаите, а при жените А1(+) – 22,7%. Ако не се отчита Rh и подтиповете на групите А и В, най-често срещаната кръвна група е А – 43,5%, следвана от „0“ (32,2%), „В“ (14,5%), „АВ“ (6,4%). В групата с метакронни тумори, където пациентите са 38, разпределението показва, че с група „А“ са 37%, с група „0“ са също 37%, с група „В“ - 13% и с група „АВ“ - 10,5%.

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



Фигура 20. 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.

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



Фигура 21. Разпределение на болните по тотална/частична колоноскопия

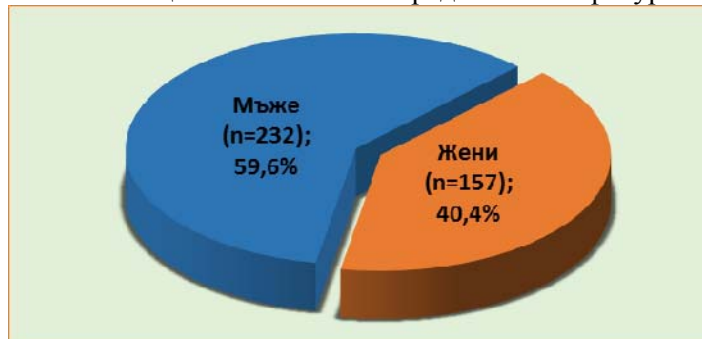
Тотална колоноскопия при диагностицирането на КРК или първия(хронологично) КРК е постигната при 35,5% от пациентите. Частичен ендоскопски оглед на дебелото черво е направен при 48,4%, а при 16,1% не са установени данни за извършена колоноскопия.

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 22.



Фигура 22. 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.

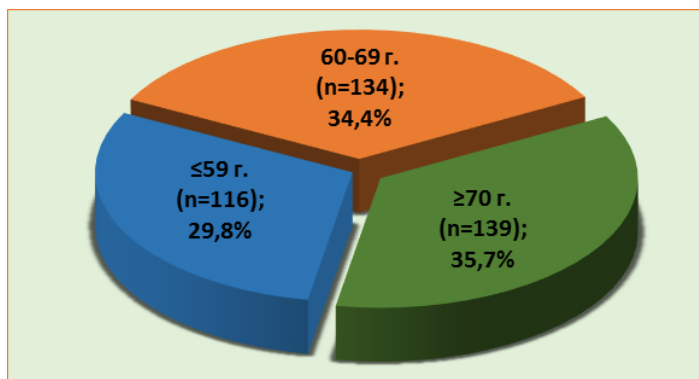
Таблица 2. Обобщаващи статистически характеристики на възрастта.

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 23.



Фигура 23. 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 T; стадий N; стадий M; 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

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

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

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“

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“

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

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

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

3.2.1 Хистологичен тип на тумора

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

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“

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”

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“

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

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 стадирано само 8 тумора от синхронната група.

3.2.7. Радикална/палиативна операция

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

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

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

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

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”

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“

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

В първи стадий са 35,3% от метакронните лезии и 13,1% от солитарните. Разликата не е статистически значима. В четвърти стадий са 5,9% от метакронните 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 метакронната група и 32,2% от солитарните тумори.

3.3.7. Радикална/палиативна операция

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

3.4. Сравнителен анализ синхронни/метахронни

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

Хистологичният тип на „първи тумор“ е аденокарцином в 94,7% от метахронните 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

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

3.4.3. Стадий „Т“

При сравнението по „стадий Т на първи тумор“ се установява, че в първи стадий няма случаи на синхронни лезии, а случаите с метахронни 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 метахронните. За стадий Т2,3,4 метахронните случаи са с по-голяма пропорция.

3.4.4. Стадий „N“

Метастази в лимфните възли са установявани по-често при случаите на синхронни лезии (първи тумор) – 37,5% спрямо 18,4% при метахронните 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 метахронните. 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 метахронната група.

3.4.5 Стадий „M“

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

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

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

3.4.8 Брой аденоми при операцията или операцията за първия дебелочревен тумор

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

3.4.9 Радикална/палиативна операция

По отношение на „първи тумор“ радикална намеса е постигната при 83,3% от синхронните и 78,9% от метакхронните лезии. Палиативна намеса при синхронните лезии не е правена, а при метакхронните такава намеса е правена при 15,8%. При категория „втори тумор“ радикална намеса е постигната при 62,5% от синхронните, а при метакхронните – 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 метакхронната група). На иригография са диагностицирани 4,2% от синхронните и 10,5% от метакхронните случаи на КРК.

3.4.11. Следоперативни усложнения

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

3.4.12. Планова/спешна операция

При 70,8% от синхронните случаи е направена планова операция за „първи тумор“, а при метакхронните – в 80,6%. Спешна операция е направена в 16,7% от синхронните и 7,9% от метакхронните 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 метакхронните, 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

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

3.4.14. Кръвнотипова принадлежност

По отношение на кръвнотиповото разпределение не се наблюдават значителни различия.

3.4.15. Синхронна резекция

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

Дясна локализация на дебелочревните тумори са имали 20,8% от случаите на синхронни лезии и 23,7% от случаите на метакронни 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

Тотална колоноскопия е постигната при 58,3% от случаите на синхронни лезии и при 21,1% от случаите на метакронни 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. 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.

4.1.1. Групи – множествени/солитарни

Таблица 3. 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 4. 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 локализирани 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 локализирани 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 5. 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 патлогоанатомично 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 6. 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 7. 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 8. 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.

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

Радикална/палиативна операция	Множествени n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	P
радикална	85 (83,3)	312 (80,4)	397 (81)	0,051
палиативна	8 (7,8)	44 (11,3)	52 (10,6)	
експл. 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.

4.1.2. Групи – синхронни/солитарни

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

Таблица 10. 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 11. Разпределение на туморите по стадий Т на тумора и група синхронни/солитарни

Т на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
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)	
х	5 (10,9)	5 (1,3)	10 (2,3)	
Общо	46 (100)	388 (100)	434 (100)	

В стадий Т1 са 15,2% от колоректалните тумори в синхронната група и 4,1% от солитарните колоректални тумори. В стадий Т4 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 12. 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 13. 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 патологонтотомичното изследване (84,8% и 66% съответно).

Таблица 14. Разпределение на туморите по стадий на тумора и група синхронни/солитарни

Стадий на тумора	Синхронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	p
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.

Разпределение на туморите по степен на диференциация и група синхронни/солитарни:

Преобладава умеренодиференцираният аденокарцином и в двете групи(69,8% в синхронната и 71,2% в солитарната група). Вискодиференцирани 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 15. 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.

4.1.3. Групи – метакронни/солитарни

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

Таблица 16. Разпределение на туморите по локализация и група метакронни/солитарни

Локализация на тумора	Метахронни 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 17. Разпределение на туморите по стадий T и група метакронни/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 метакронната група и 4,1% от солитарните колоректални тумори. В стадий T4 също случаите от метакронната група са повече (25% спрямо 12,9%). Установената статистическа значимост се дължи в най-висока степен на различията в категория „неопределен“.

Таблица 18. Разпределение на туморите по стадий N и група метакронни/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 метакронни лезии и 35,3% от солитарните колоректални тумори. С „Nx“ са 50% от туморите в метакронната група и 25,5% от солитарните лезии. Установената значима разлика се дължи на различията по категория „неопределен“.

Таблица 19. Разпределение на туморите по стадий М и група метакронни/солитарни

М на тумора	Метахронни n(%)	Солитарни n(%)	Общо n(%)	р
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)	
х	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 20. 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.

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 21. Разпределение на туморите по радикална/палиативна операция и група метакронни/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)	
експл. 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 метакронната 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%).

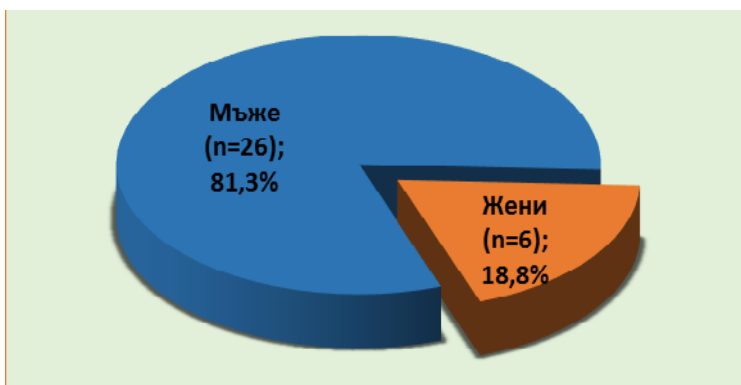
5. Множествени първични колоректални тумори

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

5.1. Възрастово-полова структура

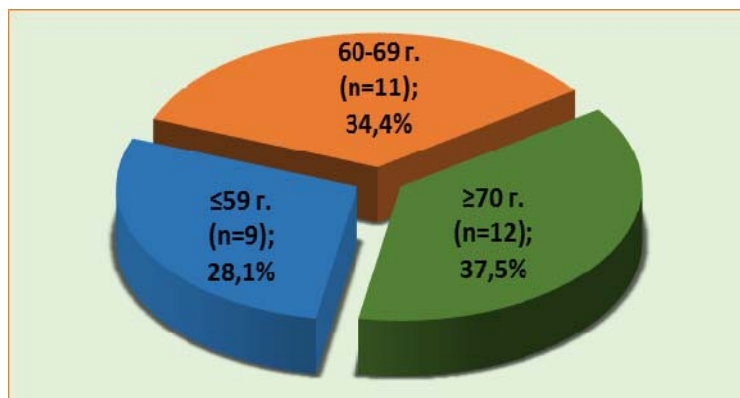
Таблица 22. Обобщаващи статистически характеристики на възрастта.

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 24. 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 25. 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 23. 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 кокализация.

Таблица 24. 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 25. 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 26. 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.

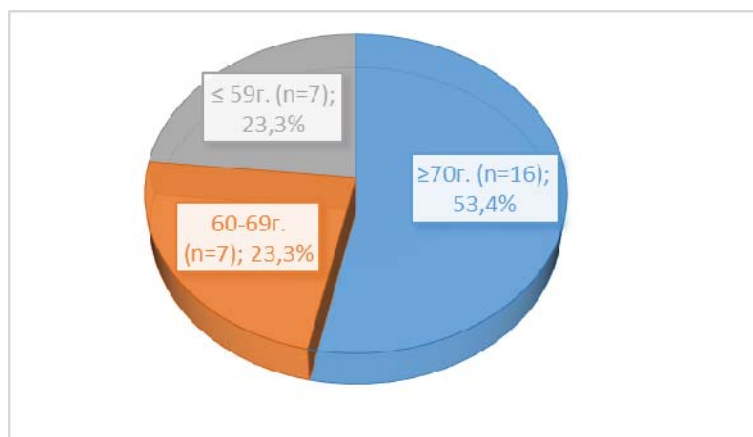
7. Екстраколични първични злокачествени тумори, асоциирани с КРК

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



Фигура 27. 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 27. 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(кожа)	1	3,3
маточна шийка	3	10,0
гърда	2	6,7
бъбрек	1	3,3
горен крайник(кожа)	1	3,3
стомах	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.

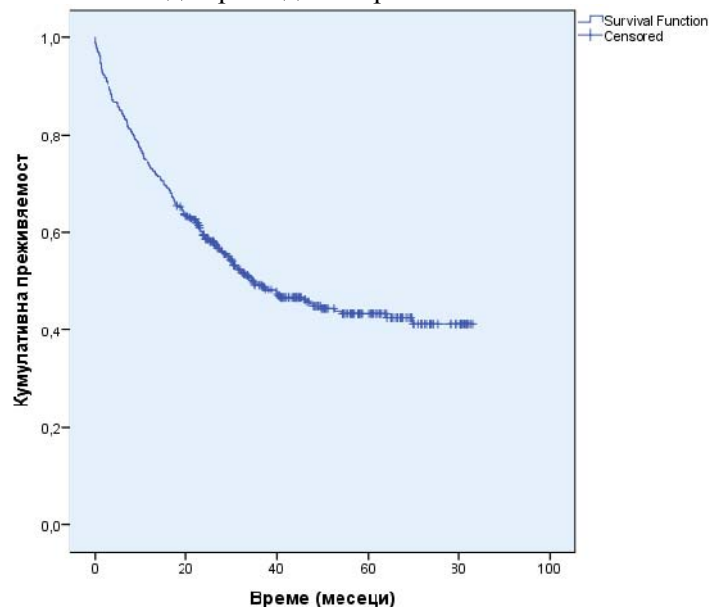
8. Сравнителен анализ на болничния престой.

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 метахронната 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 28 е представена общата преживяемост на изследваните болни за периода от началото на 2008г до трети декември 2014г.

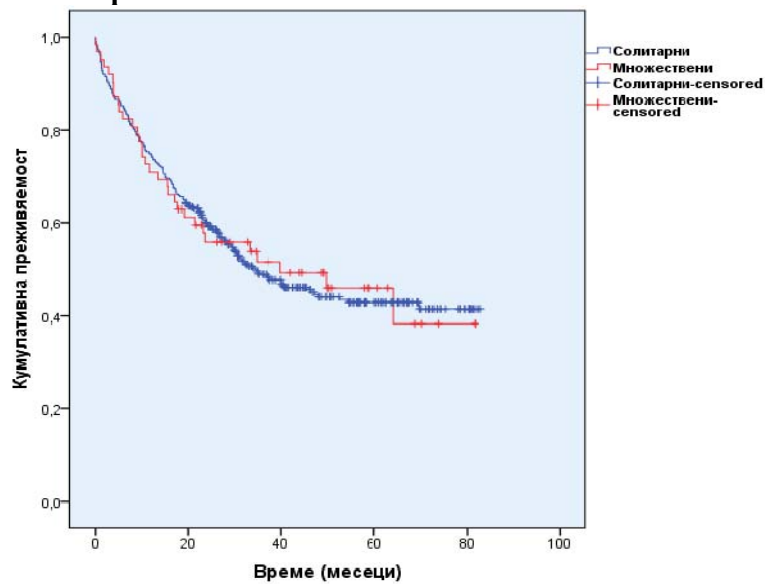


Фигура 28. Обща преживяемост на изследваните пациенти

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.

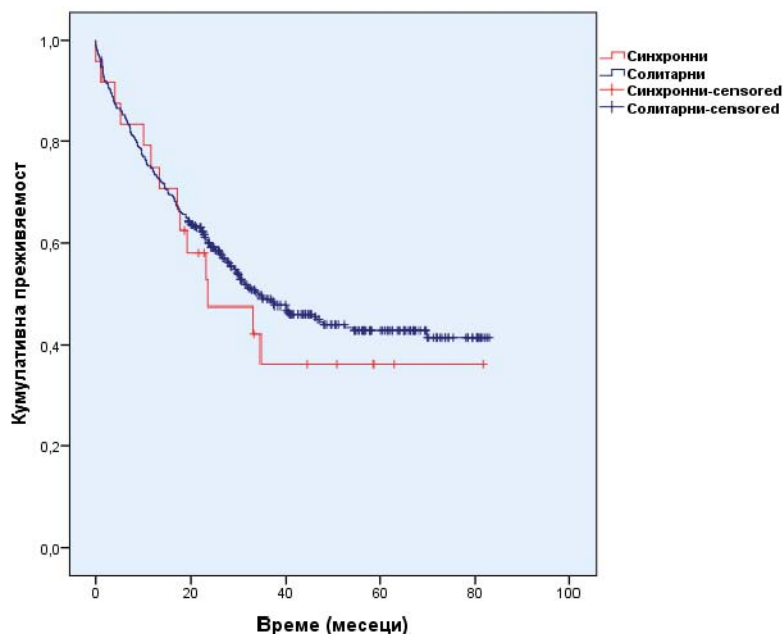
10.1. Групи солитарни/множествени



Фигура 29. 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 ($p=0,943$).

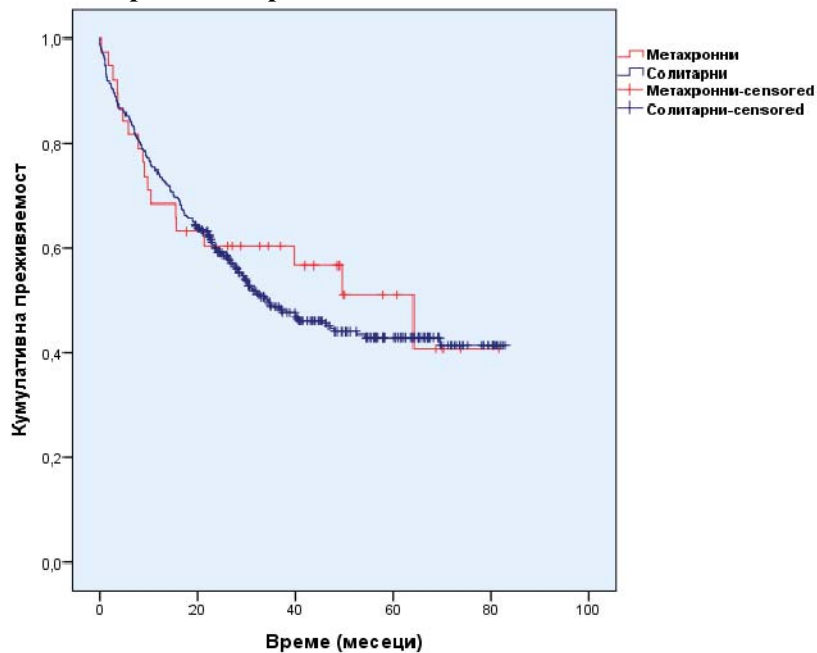
10.2. Групи солитарни/синхронни



Фигура 30. 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.

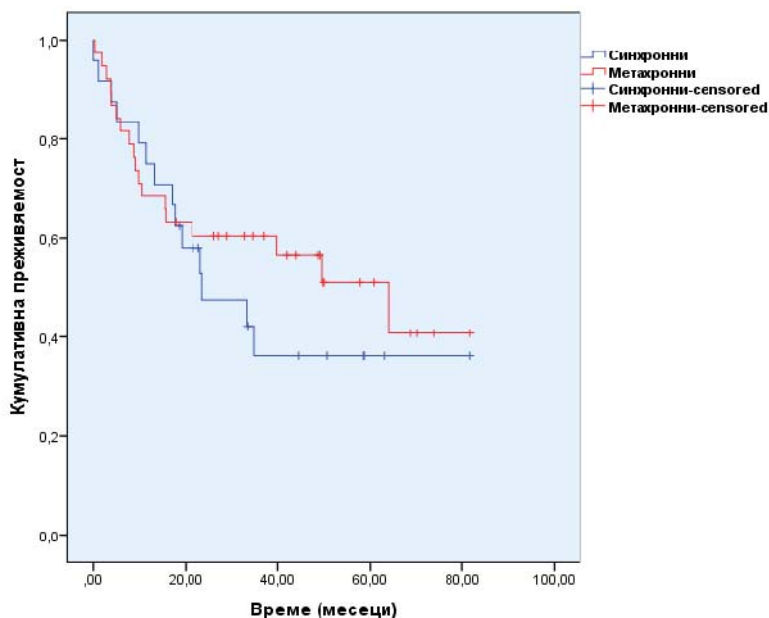
10.3. Групи солитарни/метахронни



Фигура 31. 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.

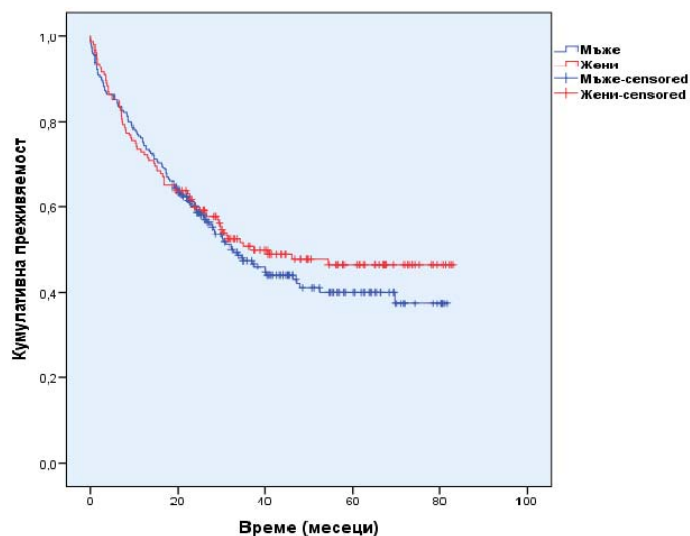
10.4. Групи синхронни/метахронни



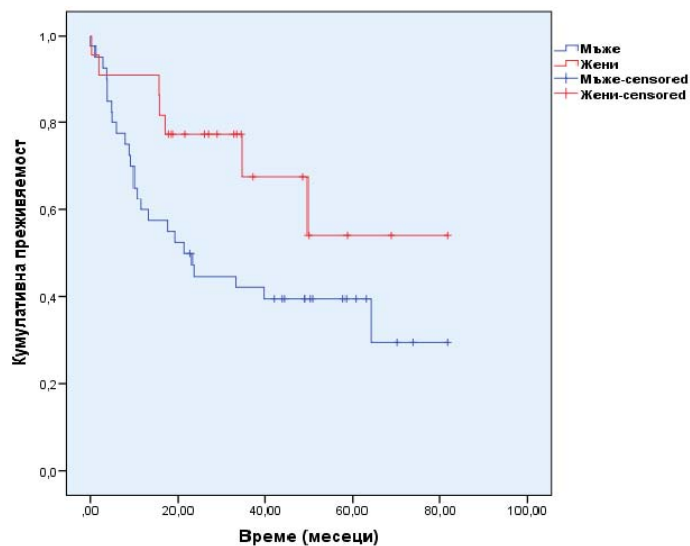
Фигура 32. Преживяемост по групи синхронни/метахронни

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.

10.5. Преживяемост по пол



Фигура 33. 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.

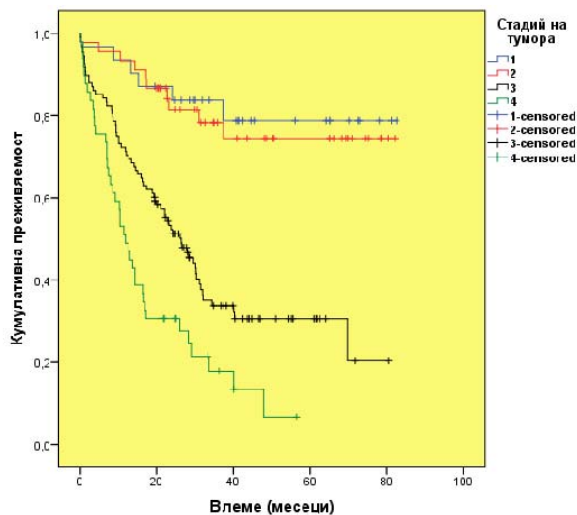


Фигура 34. Преживяемост по пол в групата на множествените
Общата преживяемост на мъжете с множествени тумори е 37,9 месеца, а на жените – 56,6 месеца. Разликата е статистически значима($p=0,047$) и е показателна за по-добрата преживяемост на жените с множествени тумори спрямо мъжете с такива.

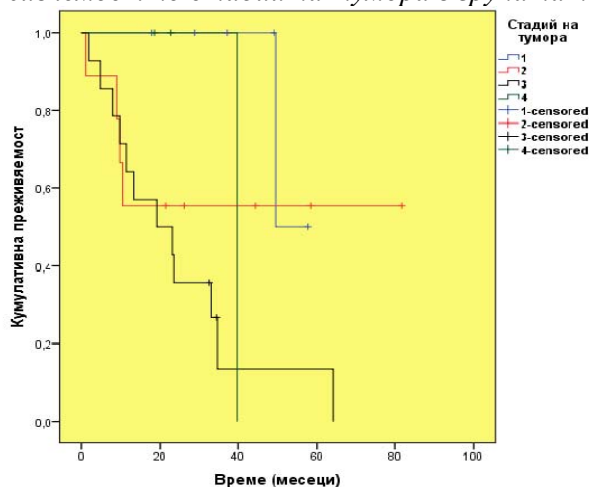
Таблица 28. Средна преживяемост по пол

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 35. Преживяемост по стадий на тумора в групата на солитарните



Фигура 36. Преживяемост по стадий на тумора в групата на множествените

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

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. 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 29. 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

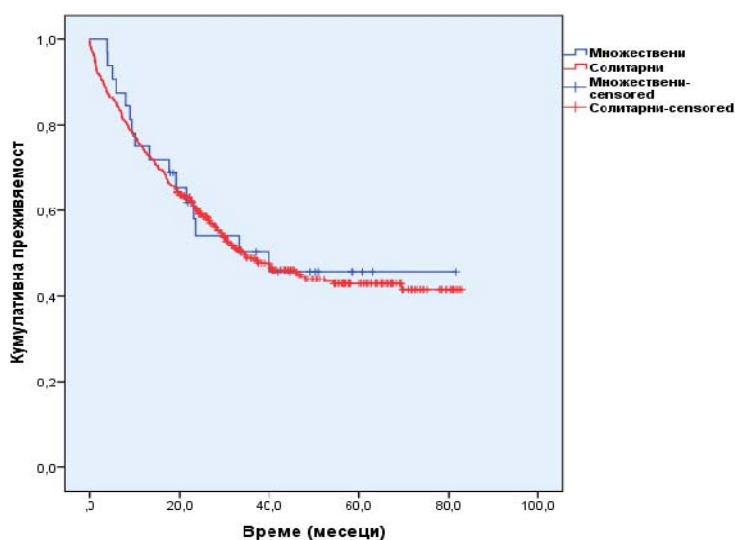
Налице е сходна 5-годишна преживяемост на пациентите от двете групи като тя за разлика от общата преживяемост е малко по-добра за групата с множествени тумори(46% спрямо 42,9%).

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

Таблица 30. 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 37. Обща преживяемост на пациентите с множествени първични КРК и пациенти със солитарни КРК.

Таблица 31. 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.

IV 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. 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%.

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.

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 дялът 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%). 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 гарници 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. 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. 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.

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.

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, но може и да достигне 41 години. 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 времевият 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.

Захарният диабет е рисков фактор за няколко вида карцином, а връзката между него и колоректалния рак е добре проучена. 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.

Според някои доклади рискът за колоректален рак е повишен след холецистектомия. 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.

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

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.

Резултатите 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 заболеваемост и дори смъртност и затова се предпочита стриктно проследяване и съответно диагностициране на злокачествен тумор в по-ранен стадий. 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 първични тумора в напречния колон. Смята се, че разширените резекции намаляват риска за развитие на метакронен рак.

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 особен 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. 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. Затова се препоръчва интраоперативна палпация на целия колон и интраоперативна колоноскопия.

От анализа върху данните за наличие на фамилна анмнеза за злокачествено 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. 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.

От резултатите, касаещи следоперативните усложнения в групата с множествени тумори се вижда, че наблюдаваните усложнения са характерни за коремната хирургия като цяло. 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.

Установено е, че провеждането на химиотерапия увеличава риска за развитие на неоплазми. Това развитие обаче е мултифакторно 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.

От анализа само върху групата с множествени тумори се установява, че само дясна локализация на дебелочевните 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.

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. 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 метахронни колоректални тумори и лезиите в по-напреднал стадий от случаите на синхронни колоректални тумори, на които може да се дължат установените различия.

Сравнителният анализ върху статуса на лимфните възли показва, че солитарните колоректални тумори са метастазирали по-често в лимфните възли в сравнение с метахронните 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.

Според едно проучване за прецизно определяне на статуса на лимфните възли трябва да се изследват поне 12 възли. В шесто издание на ръководството за стадиране на злокачествени заболявания на AJCC, 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 препаратата от операцията и начина на обработка при самото патоанатомично изследване.

Установената значимо по-голяма честота на тумори с доказани далечни 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%) дялът 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 инетрвенции 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 по-рядко 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.

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

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. Сравнението по категория „втори тумор“ по отношение на „степен на диференциация“ показва подобно съотношение с изключение на двукратно по-големия дял на високодиференцирани лезии в множествената група. Това показва, че сред синхронните тумори в по-ранен стадий се срещат по-често високодиференцирани лезии отколкото при солитарните колоректални тумори.

Анализът по категория „стадий T“ показва по-голям дял на локално авансирани тумори (T4) при синхронните тумори в по-висок стадий. Това показва, че T4 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%). 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 метастазирани 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 “M” се записва само за тумора в по-напреднал T-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. 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. При синхронните тумори има голям процент на неоперирани(25%) спрямо групата на солитарните(7,5%).

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 метакхронните КРК в десния колон. Тази логика се споделя и от други автори.

Установената статистическа значимост при сравнителния анализ по локалния статус показва по-голям дял на лезии с T1 в променливата „първи тумор“ от метакхронната група отколкото в групата със солитарни тумори(15,8% спрямо 4,1%). Като цяло се вижда по-голям дял метакхронни 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 метакхронната 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 метакхронните 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 метакхронната група са със сходен стадий „T“ както солитарните.

С метастази в лимфните възли са 18,4% от хронологично вторите(метакхронните) тумори и 35,5% от солитарните тумори. Вижда се, че делът на лезиите с метастази в лимфните възли от хронологично вторите тумори в метакхронната 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 метакхронните 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 метакхронната група(52,6% спрямо 25,4%). Освен това и при сравнението с хронологично първите тумори се наблюдава също по-висок дял на солитарни тумори с метастази в лимфните възли(35,5% спрямо 13,1%).

С доказани далечни метастази са били 2,6% от хронологично вторите(метакхронните) лезии, а при солитарните - 12,6%, което е статистически значима разлика и показва, че метакхронните първични лезии по-рядко са с доказани далечни метастази от солитарните. Това разбира се не означава, че метакхронните 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 променливата „първи тумор“ от метакхронната група и 32,2% от солитарните тумори. Това означава, че солитарните КРК по-често са били в по-напреднал стадий отколкото метакхронните тумори. По-отношение на хронологично първите тумори се наблюдава същата зависимост - в ранен стадий са 60% от лезиите в метакхронната група и 32,2% от солитарните тумори. Вижда се, че като цяло туморите в метакхронната група по-често са в по-ранен стадий, но малкият брой на стадирани по системата TNM тумори в метакхронната група в отделните променливи „първи тумор“ и „втори тумор“ не предполага висока достоверност на такова твърдение. Като цяло е видна тенденцията, че туморите в метакхронната група не са в по-напреднал стадий от солитарните. По-висока честота на метакхронни лезии в по-ранен стадий отколкото при солитарните КРК е честа находка и може да се обясни с проследяване след първия тумор. Резултатите от анализираното 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 метакхронен 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 метакхронната 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.

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

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 $282,71 \times 10^9/l$). При сравнителния анализ на другите колочествени 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 T1. 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 „T1“ 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 променлива 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 метастазирали по-често в лимфните възли. Тези резултати показват, че синхронните тумори са метастазирали 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.

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“. Почеста асоциация на синхронните тумори с далечни метастази е докладвана в прегледаната литература.

По отношение на стадия на „първи тумор“, въпреки че в първи стадий няма синхронни лезии, а метакронните 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 метакронните 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 метакронната група в сравнение със синхронната. Вижда се, че лезиите в ранен стадий (I-II) са с по-голям дял в метакронната 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 метахронната група.

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 метахронната 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 метахронните (19,4% спрямо 10%). Разликата не е статистически значима, но показва, че синхронните тумори в по-ранен стадий са по-често вискодиференцирани отколкото хронологично първите тумори от метахронната група, които пък по-често са нискодиференцирани.

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 метахронните случаи), което е показателно за асоциацията на множественит КРК с колоректални аденоми.

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 метахронни тумори. Видно е, че синхронните тумори с по-напреднал стадий не са по-рядко резектабилни от метахронните, 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 метахронната група (84,2% спрямо 62,5%). Този резултат на пръв поглед показва, че хронологично първите тумори в метахронната 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 метахронната група, което се дължи в най-висока степен на това, че синхронните лезии по-често са били в напреднал стадий от туморите в метахронната група.

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. Освен това тези пациенти вече са преживели едно първично злокачествено заболяване и вероятно проявяват по-висока критичност относно клиничните симптоми на такова заболяване.

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%).

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.

3. Анализ на резултатите от сравнението на туморите

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

3.1.1. 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%).

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%). 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%).

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. Въпреки по-високата честота на лезии с „Т4“ при множествените тумори се вижда, че солитарните са

метастазирани 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.

Въпреки че преобладаващият хистологичен тип е умеренодиференцираният аденокарцином и в двете групи, високкодиференцираните 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.

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

3.1.2. 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. Стана ясно, че КРК при пациенти с КРК и асоцииран екстраколичен първичен тумор са по-често с дясна локализация в сравнение със солитарния КРК, 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 дялът 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.

По отношение на статуса на лимфните възли не са установени статистически значими разлики, но се вижда, че синхронните колоректални тумори не са метастазирани по-често в лимфните възли от солитарните(32,6% спрямо 35,3%). Високият процент на „Nх” 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 Т-стадий и не са стадирани 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. Поради относително малкия брой стадирани синхронни колоректални тумори (n=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).

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%).

3.1.3. Групи – метакронни/солитарни

Разпределението по хистологичен тип показва, че аденокарциномът превалява в двете групи, но в метакронната група делът на плоскоклетъчен карцином е неколкостранно 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 локализиращи 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 метакронната група (25% спрямо 12,4%) и от този сравнителен анализа следва, че колоректалните тумори в метакронната група са по-често локално авансирани от тези в солитарната група.

Въпреки резултатите по отношение на локалния статус на първичните лезии се установява, че колоректалните тумори от метакронната 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 метакронни лезии и 35,3% от солитарните колоректални тумори. Големият дял на лезиите с „Nx“ (50% в метакронната 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 стадирани по „N“. В определена степен тази находка се дължи на факта, че при локализация на метакронен 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 АЖС обаче има само препоръки за необходимия брой изследвани лимфни възли от препаратите за точно стадиране. Освен това в конкретния сравнителен анализ са включени всички колоректални тумори от метакронната група. Следователно тази находка най-вероятно се дължи на фактори, свързани с лимфната дисекция или съхранението и обработката на резецирания дебелочревен сегмент.

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 колоректални тумори. 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. Това може да се дължи на проследяването след диагнозата на първия (хронологично) тумор, 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.

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 дебелочревни тумори се установи, че мъжете са значително повече от жените (81,3% спрямо 18,7%). Освен това дялът 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.

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. С дясна локализация са 32,3% от множествените колоректални тумори и 24% от

солитарните, което е показателно за по-висока честота на дясно локализираните лезии в множествената група. Асоциацията на множествените КРК с проксимална локализация се среща и в други проучвания.

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.

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%).

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.

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, а някои докладват за по-честа асоциация с женския пол. От разпределението по възрастови групи се вижда, че за разлика от почти равното 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. 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, а стомашният и КРК често се развиват като втори последващ тумор, независимо от локализацията на първия.

6. Анализ на резултатите за болничния престой

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 запис на биолничния 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.

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.

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.

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.

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. Установява се сходна преживяемост за

съответния стадий на пациентите от групата с множествени и групата със солитарни тумори, без статистически значими различия.

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. 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 множествени 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, но е с около 10-15% по-ниска от средните нива за северна, западна и южна Европа към 2012г. Докладвано е, че 5-годишната преживяемост при пациенти, оперирани за множествени първични колоректални тумори не се различава от тази за пациенти със солитарни тумори. 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.

V

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, стадиран 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.

Недостатъци на проучването:

Недостатъците на това проучване са свързани основно с неговия дизайн. Това са от една страна - ретроспективният ход на проучването, а от друга – документалният метод на проучването при който като източник на данни за обработка е използван архив от истории на заболявания, в които е възможно да не са отразени всички факти свързани с лечението на съответните пациенти.

Приноси:

1. За първи път у нас е разработен дисертационен труд по тематиката за множествени първични злокачествени тумори. Част от резултатите директно могат да служат като информационна база при вземането на решения за оптимизиране на диагностично-лечебния процес и проследяването на онкоболните.
 2. За първи път у нас е установена преживяемостта на пациентите с множествени първични колоректални тумори и асоциирани екстраколични първични злокачествени тумори и се доказва почти еднаквата преживяемост на тези пациенти и пациентите със солитарен колоректален рак.
 3. За първи път у нас са установени фактори като мъжки пол и неинсулинозависим захарен диабет като рискови фактори за множествена първична малигненост.
-

Публикации и участия в международни научни форуми и конгреси, свързани с дисертационния труд:

1. В.Павлов – „Синхронни и метакронни първични злокачествени колоректални тумори и асоциирани първични екстраколични злокачествени тумори – диагностика и оперативно лечение: литературен обзор“, сп.Хирургия 2014, бр.1, стр.15-22
2. Н.Яръмов, М.Соколов, Г.Велев, К.Ангелов, Св.Тошев, В.Павлов - „Комбиниран и разширен радикален оперативен интервенция при болни с колоректален рак“ (XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 7-10 октомври 2010)
3. Н.Яръмов, Г.Велев, М.Соколов, К.Ангелов, Св.Тошев, В.Павлов - „Тактика и оперативни методи за лечение на усложнения коло-ректален рак“ (XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 7-10 октомври 2010)
4. Н.Яръмов, Г.Велев, Св.Тошев, М.Соколов, К.Ангелов, Б.Петров, В.Павлов - „Операцията на Хартман – метод на избор в условията на спешност при obturatorния дебелочревен илеус“ (XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 7-10 октомври 2010)
5. M.Sokolov, S.Toshev, B.Petrov, V.Pavlov, G.Todorov - “Application of cryodestruction as palliative method for locally advanced primary or recurrent nonresectable rectal carcinomas”. Colorectal disease, volume 14, October 2012, p.59
6. S.Toshev, M.Sokolov, G.Velev, B.Petrov, V.Pavlov, G.Todorov - “Malignant melanoma of the anus and rectum”. Colorectal disease, volume 14, October 2012, p.60

