

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINĂ GENERALĂ

Studiu clinico-statistic al tumorilor sincrone și
metacrone cu o localizare colo-rectală

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. ȘTEFAN ILIE NEAGU

Student-Doctorand:

SANDA AURELIA NICOLETA

2019

Cuprins:

1.INTRODUCERE	3
2.STUDIUL PERSONAL	7
2.1 Obiective.....	7
2.2 Material și metode.....	7
2.3 Analiza descriptivă.....	9
2.4 Analiza statistică	13
3.CONCLUZII.....	19
4. BIBLIOGRAFIE	23

1. INTRODUCERE

Cancerul colo-rectal este a patra dintre cele mai frecvente cauze de deces prin cancer în lume (după cancerul mamar, prostatic și pulmonar (1)) cu 608 000 decese anual (8% din totalul deceselor produse de cancer) (2,3). Cea de-a treia patologie malignă la bărbați (după cancerul pulmonar și cel de prostată), și a doua la femei (după cancerul mamar) cu un raport *bărbați:femei* de 1,4:1, cancerul colo-rectal reprezintă aproximativ 10% din toate cancerurile la nivel mondial (1–4).

Riscul dezvoltării acestui tip de cancer nu este omogen în populație el depinzând de factori comportamentali sau de mediu, imunologici sau genetici. Conform ghidurilor internaționale, testele de screening sunt particularizate în funcție de riscul individual (2,5,6). În plus, vârstă este considerată factorul de risc de necombătut în această patologie, aproape 70% dintre pacienții cu cancer colo-rectal depășind vârsta de 65 de ani în timp ce diagnosticul este foarte rar înainte de 40 de ani (7).

În 1889 Theodor Bilroth (26 apr 1829- 6 feb 1894) a publicat primul caz de tumori multiple (carcinom spinocelular al urechii drepte și carcinom gastric) și le-a definit ca fiind “două sau mai multe tumori diferite la un singur pacient”. În 1932 Warren S. și Gates O. au realizat prima clasificare a tumorilor maligne multiple (8). Clasificarea care a persistat până în zilele noastre este însă, cea elaborată de Moertel în 1964:

Tabel 1 Clasificarea tumorilor multiple după modelul Charles Moertel (13)

Tipul tumorilor	Subtipuri și exemple
I Tumori maligne multiple primare cu origine multicentrică	A . Același țesut și organ (ex: mai multe tumori maligne colo-rectale) B. Un țesut comun împărțit de organe diferite (ex: cancerul cu celule scuamoase al laringelui și faringelui) C. Același țesut în organe pereche diferite (ex: neoplasmul mamar bilateral)
II Tumori maligne multiple primare cu origine în diferite țesuturi sau organe (bivalente)	(ex: neoplasmul mamar și cancerul colo-rectal)
III Tumori maligne multiple primare multicentrice plus o leziune malignă în alt țesut sau organ (multicentrice și bivalente)	(ex: 2 cancere colonice primare și o a treia tumoră primară la nivelul colului uterin)

Pentru că două sau mai multe formațiuni tumorale să poată să fie introduse în clasificare trebuie îndeplinite următoarele criterii (9):

Tabel 2 Criteriile conform cărora 2 sau mai multe formațiuni tumorale pot fi numite multiple (13,24)

-
1. Diagnosticul de malignitate al tumorilor este confirmat histopatologic
 2. Tumorile sunt complet diferite și, în cazul în care afectează același organ (I.A), distanța minimă acceptată între neoplazii este de 4 cm
 3. S-a exclus posibilitatea ca una dintre tumori să fie o metastază sau recidivă a celeilalte
-

Tumorile maligne multiple primare cu origine multicentrică de tip A, cu localizare colo-rectală, sunt, cel mai frecvent întâlnite, în literatură și în practică, sub denumirea de tumori sincrone sau metacrone. Tumorile multiple ce apar la nivelul aceluiași organ sunt însă doar o parte din totalul de tumori multiple ce se pot întâlni în practică. Se estimează că tumorile sincrone colo-rectale reprezintă 3.5% din totalitatea cancerelor colo-rectale cu un raport *bărbați:femei* de 1.8:1 (10), iar în ceea ce le privește pe cele metacrone, se estimează că riscul de apariție al acestora în primii 5 ani după prima intervenție chirurgicală este de 3% și ajunge la 9% după câteva decade (1,2); excepție fac pacienții cu cancer moștenit ereditar la care după 10 ani de la Tumora Index, riscul de apariție a unei tumori metacrone este de 16% (11). Cu toate acestea nu sunt disponibile studii extensive sau date care să evalueze riscul de apariție al unor tumori multiple de tip II sau III conform clasificării Moertel.

Asupra relației între vârsta pacientului la prezentare și concomitența/consecutivitatea tumorilor, nu există un consens datele fiind variate (de la 47 la 79 de ani) (10,12). Din punct de vedere al raportului *bărbați:femei*, s-a constatat că tumorile sincrone, indiferent de localizare, apar preponderent la bărbați cu un raport de 1,8:1 (1,10) în timp ce tumorile metacrone afectează mai degrabă femeile cu un raport de 1,4:1 (13,14).

Cazurile în care Tumora Index se află la nivelul altui organ iar tumora colonică reprezintă secvența consecutivă, sunt incomplet documentate neexistând rapoarte publicate cu privire la acest tipar de manifestare. Totuși, cele mai multe dintre aceste cazuri au fost descrise cu Tumora Index la nivelul endometrului și tumora consecutivă la nivelul colonului încadrându-se așadar frecvent în Sindromul Lynch și manifestându-se astfel la o distanță în timp care poate atinge chiar și 20 de ani (15–17).

De cele mai multe ori, în literatura de specialitate, cancerele multiple, fie ele localizate la nivelul aceluiași organ, fie distribuite în organe diferite, sunt descrise în contextul unor sindroame cum sunt Polipoza Adenomatosa Familială și Sindromul Lynch. Acestea, deși acoperă doar o mică parte din cancerele colo-rectale (1% și respectiv 3%) (15,18–20), se asociază în mod semnificativ cu cancerele

multiple care au o localizare la nivelul colonului sau rectului (15,20–24). Pe lângă acestea, un alt factor de risc pentru patologia oncologică multiplă este reprezentat de sindroamele inflamatorii intestinale dintre care Boala Crohn este cea mai reprezentativă (25–27).

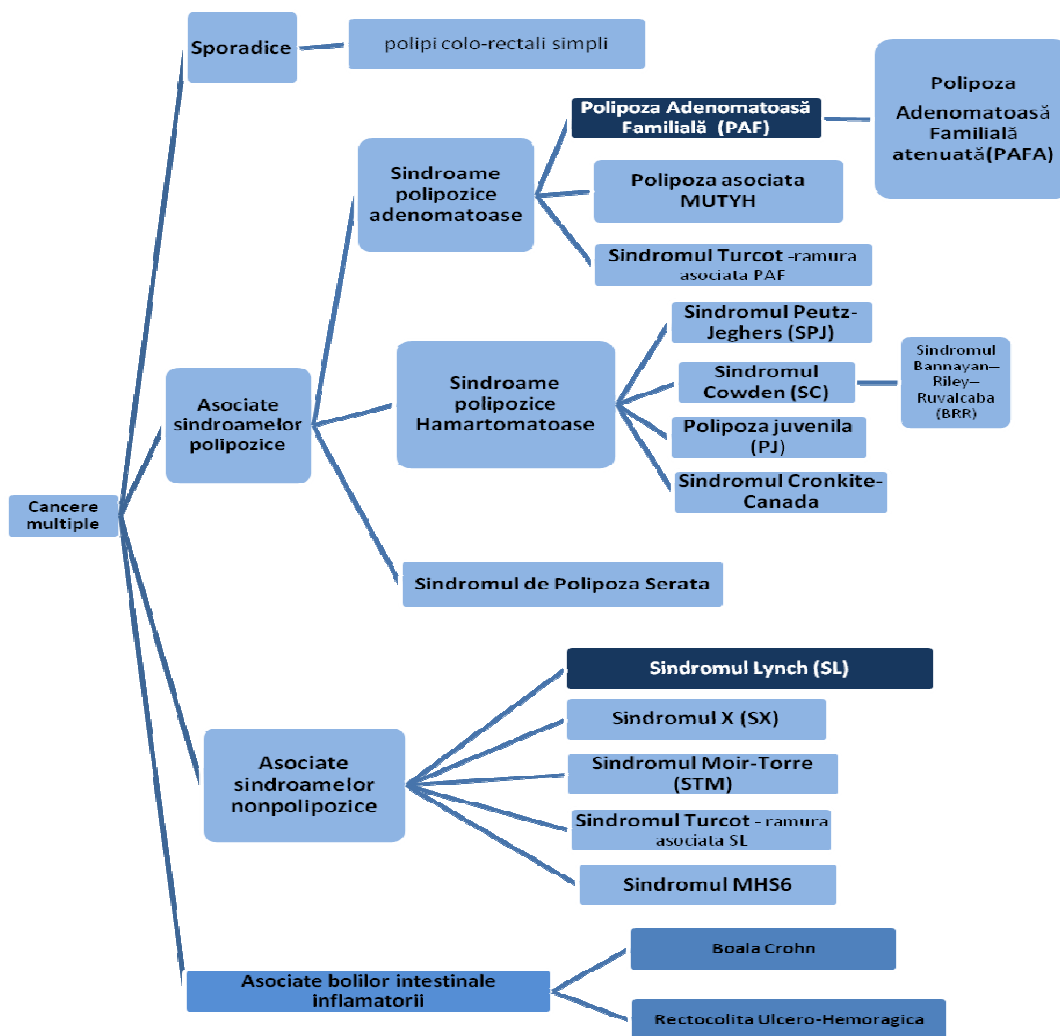


Figura 1. Clasificarea principalelor factori de risc ai tumorilor maligne multiple

Se estimează că 20-30% din cancerelor colo-rectale au aglutinare familială și 5-10 % sunt înglobate într-un sindrom genetic (15). Aproximativ 10-20% din cazuri apar într-un pattern familial, iar Sindromul Lynch este cel mai frecvent sindrom ereditar asociat cancerului colo-rectal (28). Pe de altă parte, Sindromul Lynch, se asociază frecvent cu cancerelor multiple colo-rectale și cu alte localizări (29–31). La pacienții cu Sindrom Lynch care au suferit rezecție colică segmentară s-a constatat o frecvență mare a tumorilor maligne metacrone multicentrice (16% dintre aceștia vor dezvolta un nou cancer colo-rectal în următorii 10 ani și 41% în 20 de ani) (32).

O dată ce un pacient este diagnosticat cu cancer colo-rectal sau endometrial se impune verificarea criteriilor Amsterdam și Bethesda. Dacă unul dintre cele două seturi de criterii este îndeplinit, atunci

devine obligatorie testarea genetică (33). Societatea Americană de Oncologie și Societatea Europeană de Oncologie recomandă testarea per primam a tumorilor colo-rectale din punct de vedere genetic chiar dacă nu sunt îndeplinite criteriile stabilite (34).

Tabel 3. Cancerele specifice sindromului Lynch raportate la incidența din populația generală (1,15,17,33,35,36)

Tipul de cancer	Riscul în populația generală	Riscul la persoanele cu Sindrom Lynch	Procentul din cazurile de cancer ce se pot încadra în Sindromul Lynch	Vârsta medie de debut la pacienții fără Sindrom Lynch	Vârsta medie de debut la pacienții cu Sindrom Lynch
Colo-rectal	5,5%	50-80% (119)	3%	69	44
Endometrial	2,7%	40-60% (119)	2-3%	după menopauză	35-46 de ani
Gastric	<1%	11-19%	1-3%	<50	<50
Ovarian	1-2%	10-12%	1-5%	63	42 de ani

Așadar, cel mai frecvent, un pacient cu Sindrom Lynch va prezenta un cancer colo-rectal (în două treimi din cazuri la nivelul colonului drept (37)) în jurul vârstei de 44 de ani (28). În 35% din cazuri, tumorile sunt multiple (sincrone sau metacrone), iar în 90% din cazuri, ele au instabilitate microsatelită (38).

Polipoza Adenomatoasă Familială, numită și Poliposis Coli, este responsabilă de 1% din cancerele colo-rectale și se asociază, în peste 90% din cazuri, cu tumori maligne multiple (15,39). Se consideră că toți pacienții cu Poliposis Coli vor dezvolta cancer colo-rectal întrucât sindromul are penetranță de 100%, însă cancerul colo-rectal prin Polipoză Adenomatoasă Familială reprezintă mai puțin de 1% din totalul cancerelor colo-rectale (20,34,40,41)

Tabel 4. Criterii de diagnostic în PAF(1,15,32,42,43)

Criteriile de diagnostic în Polipoza Adenomatoasă Familială

Minim 100 de polipi adenomatosi colo-rectali

Defect genetic al genei APC

Istoric familial de polipoză adenomatoasă familială

Cancerul colorectal asociat cu Bolile Inflamatorii Intestinale reprezintă doar 1-2% din toate cazurile de cancer colorectal, și se numără printre primele trei condiții de risc pentru cancerul colorectal și implicit pentru formele de cancer multiplu sincron sau metacron mai frecvent multicentric (44). Pacienții cu colită inflamatorie au *de șase ori* mai multe șanse de a dezvolta cancer colorectal decât populația

generală și au o frecvență mai mare de mai multe tipuri de cancer colorectal sincron (45–47). Riscul este cu atât mai mare cu cât pacientul în cauză are o rudă de gradul I sau II cu cancer colo-rectal sporadic, fapt evidențiat statistic dar al cărui substrat necesită cercetări suplimentare (48–50).

2. STUDIUL PERSONAL

Această lucrare își propune analiza clinico-statistica a pacienților cu tumori multiple, subliniind acest tip de cazuistică în vederea identificării corelațiilor clinice, paraclinice sau histopatologice a căror aprofundare poate determina management mai bun al pacienților cu cancere succesive.

2.1 Obiective

1. Analiza descriptivă a lotului care cuprinde 117 pacienți ce au fost diagnosticați cu un cancer colo-rectal și cu cel puțin încă o tumora malignă, aceasta din urmă nefiind limitată de apariția la nivel colo-rectal;
2. Identificarea factorilor de risc asociați apariției în contextul general al tumorilor multiple;
3. Identificarea factorilor de risc asociați apariției în contextul particular al localizărilor exclusiv colo-rectale și respectiv în cazul celor extracolonic;
4. Analiza factorilor de risc asociați cu subtipurile de prezentare ale tumorilor multiple din punct de vedere al secvenței, localizării, stadiului sau tipului histopatologic;
5. Implicațiile terapeutice ale diagnosticului de tumori sincrone, metacrone sau secvențe de apariție sincron-metacrona a acestora;
6. Implicațiile prognostice ale tumorilor multiple în raport cu distanța în timp a apariției, cu localizarea și tipul histopatologic;
7. Redefinirea și clasificarea tumorilor multiple în scopul stabilirii necesității studiului genetic al pacienților cu astfel de patologie;
8. Aprofundarea patologiei în vederea încadrării pacienților în diferite sindroame sau, dimpotrivă, excluderea apartenenței la sindroame și stabilirea succesiunii de cancere ca sporadică;

2.2 Material și metode

Lucrarea de față este de tip retrospectiv și include pacienții internați în perioada 2000-2019 în clinica de Chirurgie II (Șef Clinică Prof. Dr. Ștefan Neagu) și diagnosticați cu cel puțin două tumori maligne, dintre care, cel puțin una, a fost localizată colo-rectal. Am selectat atât pacienții care au avut prezentare sincronă a tumorilor cât și pacienții la care afecțiunile maligne s-au prezentat metacron.

Criteriile de excludere au fost:

1. Diagnosticul histopatologic echivoc, fără diagnostic cert de tumori multiple
2. Lipsa diagnosticului histopatologic pentru una dintre formațiunile tumorale
3. Lipsa datelor perioperatorii la oricare dintre diagnostice/intervenții chirurgicale
4. Tumori considerate multiple din punct de vedere histopatologic dar cu o distanță mai mică de 4 cm la analiza macroscopică a piesei.

Clasificarea tumorilor multiple a fost preluată din clasificarea inițială a lui Moertel și adaptată lotului studiat, fiind conformă cu criteriile actuale ale Societății Europene de Oncologie și Societății Naționale de Cancer a SUA (NCCN).

Prima tumoră din secvențele de tumori multiple a fost numită Tumora Index (T Ix.). Orice tumoră malignă apărută în 6 luni sau mai puțin de la Tumora Index a fost considerată sincronă, în timp ce orice formațiune tumorală malignă apărută la mai mult de 6 luni de la Tumora Index a fost considerată metacrona (3,51–53).

Clasificarea lotului studiat adaptată după modelul Moertel (8):

1. Tumori maligne multiple primare cu origine **multicentrică** (același țesut) - localizarea ambelor tumori a fost colorectală:
 - a) Tumori multicentrice sincrone (2 sau mai multe)
 - b) Tumori multicentrice metacrone (2 sau mai multe)
2. Tumori multiple primare cu origine în diferite țesuturi și organe - **bivalente** (ex: carcinomul ductal mamar și adenocarcinomul de colon)
 - a) Tumori bivalente sincrone (2 sau mai multe)
 - b) Tumori bivalente metacrone (2 sau mai multe)
3. Tumori multicentrice asociate cu tumori bivalente (ex: 2 tumori colo-rectale și una uterină)
 - a) Secvența de 2 tumori sincrone urmate de o tumora metacrona astfel :
[(Sincr1+2)+Metacr3]
 - b) Secvența de o tumoră la nivelul altui organ urmată de 2 tumori sincrone astfel:
[T.Ix.1+(Sincr2+3)]

- c) Oricare din tipurile de prezentare a 3 sau mai multe tumori cu sau fără sincronism între 2 dintre ele astfel: 1+2+3 metacrone (8,9).

Lotul studiat cuprinde 117 pacienți cu tumori multiple, două sau trei, cu localizări diverse și succesiune sincronă sau metacronă, a căror caracteristică generică este reprezentată de o localizare la nivel colo-rectal. Au fost evaluați toți pacienții aflați în evidență clinică în perioada ianuarie 2010 – mai 2019. Nu au fost identificați pacienți cu 4 tumori succesive.

Întrucât se impune o diferențiere clară între tumorile primare și secundare care presupun o legătură de cauzalitate între ele, și tumorile multiple care reprezintă cancere individuale fără interdependența, pentru cele din urmă, de-a lungul studiului de față se vor folosi următorii termeni:

- **Tumora Index** pentru prima tumora malignă descoperită, sau, în cazul celor descoperite simultan în același timp operator și la nivelul aceluiași organ, pentru cea cu invazivitate (T și N) și/sau dimensiune mai mare;
- **Tumora Secundam** pentru cea de a doua tumora descoperită sau, analog, în cazul tumorilor simultan descoperite, pentru cea cu invazivitate și/sau dimensiune mai mică;
- **Tumora Terță** pentru cea de a treia tumora descoperită.

2.3 Analiza descriptivă

Din cei 117 pacienți luați în studiu, 39 au prezentat prima și a doua tumoră malignă în succesiune sincronă (33%), în timp ce 78 au prezentat Tumora Index și Tumora Secundam la o distanță de mai mult de 6 luni, așadar în succesiune metacronă. În cazul pacienților care au prezentat inițial un cancer singular apoi o pereche de cancere descoperite simultan conform secvenței descrise anterior, [1+(sincr2+3)], aceștia au fost înglobați în lotul tumorilor metacrone

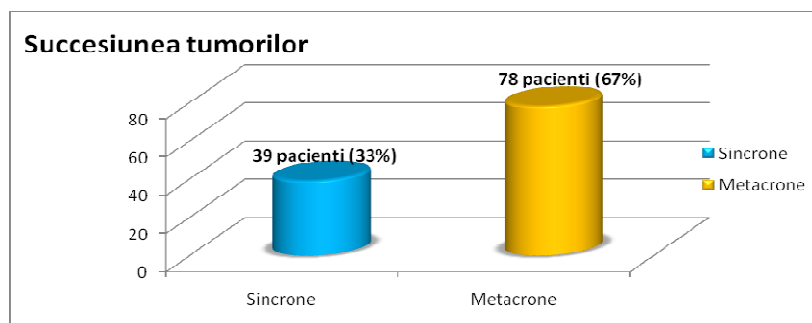


Figura 2. Tipul de succesiune a tumorilor în lotul studiat

Dintre cei 117 pacienți incluși în studiu, 61 (52%) au afirmat că fumează cronic minim 5 țigări zilnic, în timp ce 56 (48%) au afirmat că nu fumează sau fumează doar ocazional. Pacienții care au afirmat

consumul cronic de băuturi alcoolice, în cantitate mică sau medie, au fost în număr de 38 (32%). Majoritatea pacienților (64.1%) cu tumori multiple, aveau sindrom metabolic anterior diagnosticului Tumorii Index, iar 61,54% dintre ei au fost încadrați cu obezitate de diferite grade. Diabetul Zaharat, considerat a fi factor de risc de sine stătător pentru cancerul colo-rectal (54), a fost prezent la un sfert dintre pacienții din lotul de studiu.

Au fost evaluate vârstele pacienților la debutul secvenței de cancer, la momentul diagnosticului Tumorii Secundam și, la cei la care a existat, vârsta la diagnosticul Tumorii Terțe.

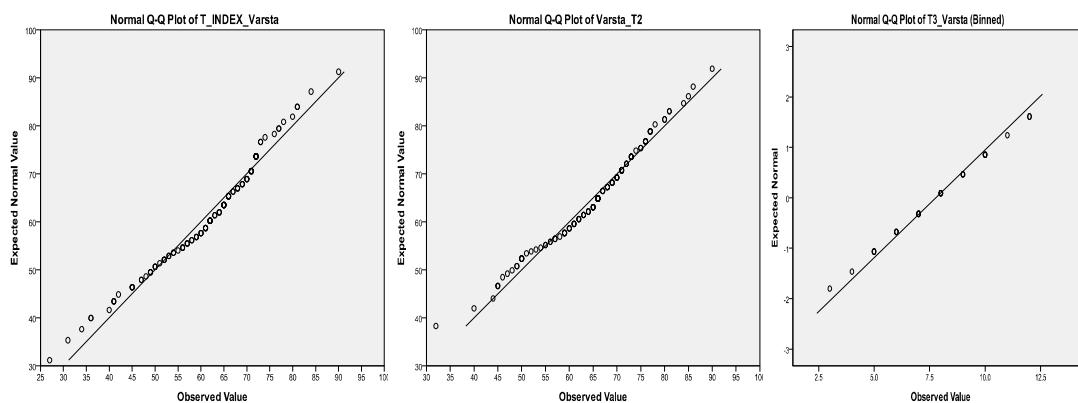


Figura 3. Vârsta pacienților la diagnosticul T.Index, T.Secundam și T. Terță

Pentru a evalua corect și complet lotul pacienților ce au dezvoltat 3 tumori maligne diferite, am reprezentat clasificarea acestora în funcție de succesiunea și localizarea lor, definiind situația fiecărui pacient în parte. Astfel, în tabelul 5 sunt detaliate localizările fiecăreia dintre cele 3 tumori maligne ale sublotului pacienților cu tumori multiple.

A fost analizat amănunțit lotul celor 27 de pacienți care au prezentat 3 cancere primare și s-a constatat că 9 dintre ei au avut prezentare sincronă, fie inițial, fie într-un timp secundar după cum se înfățișează în tabelul 6, iar ceilalți 18 au avut un interval de cel puțin 6 luni între fiecare dintre cele trei tumori fiind considerați astfel cu prezentare metacronă.

Tumorile care au fost prezentate în succesiune metacronă, atât în ceea ce privește intervalul dintre Tumora Index și Tumora Secundam, cât și cel dintre Tumora Secundam și Tumora Terță, sunt reprezentate mai jos, în tabelul 7, localizarea lor fiind raportată la cea colorectală (CR = localizare colo rectală, Alt = localizare la orice alt nivel decât cel colorectal). Acestea au avut așadar o perioadă de mai mult de 6 luni între fiecare tumoră malignă în parte.

Tabel 5 . Distribuția în funcție de localizare și succesiune în lotul pacienților cu 3 tumori maligne primare

	T Ix. localizare	T Sc. localizare	T Tț. localizare	Sincrone/Metacrone
1	Rinichi	Cec	Sân	M
2	Col uterin	Sigmoid	Sân	M
3	Sân	Glob ocular dr	Transvers	M
4	Gastric	Sân	Ascendent	M
5	Sân	Corp uterin	Rect superior	M
6	Tegument	Sigmoid	Descendent	M
7	Sân	Ascendent	Faringe	M
8	Sigmoid	Corp uterin	Intestin subțire	M
9	Descendent	Transvers	Stomac	M
10	Ascendent	Prostată	Pulmonar	M
11	Col uterin	Cec	Sigmoid	M
12	Corp uter	Cerebral	Rect mediu	M
13	Sigmoid	Transvers	Cec	M
14	Sigmoid	Ascendent	Corp uter	M
15	Cec	Ascendent	Vezică urinară	M
16	Pulmonar	Sigmoid	Transvers	M
17	Sigmoid	Sân	Cec	M
18	Sigmoid	Sistemic	Sân	M
19	Sân	Cec	Ascendent	M
20	Sigmoid	Ovar	Ascendent	M
21	Corp uter	Rinichi	Ascendent	M
22	Sigmoid	Descendent	Rect mediu	M
23	Rect mediu	Descendent	Descendent	M
24	Cec	Ascendent	Sigmoid	S
25	Cec	Descendent	Rect inferior	S
26	Pulmonar	Rect inferior	Prostată	S
27	Descendent	Gastric	Tegument	S

Tabel 6. Schematizarrea tipurilor de succesiune în cadrul Tumorii Terțe

SECVENȚIALITATE	CAZURI
Secvența [SINCR(1+2) + 3]	3 cazuri
	[SINCR (CR+CR) + ALT] 2 cazuri
	[SINCR (CR+ALT) +ALT] 1 caz
Secvența [1 + SINCR(2+3)]	5 cazuri
	[CR + SINCR (CR+CR)] 4 cazuri
	[ALT + SINCR (CR+CR)] 1 caz
Secvența (SINCR X 3)	1 caz
	SINCR(CR+CR+CR)
TOTAL	9 CAZURI

Tabel 7. Succesiunea metacrona în raport cu localizarea

Secvența	Numărul de cazuri
Alt - Alt - CR	6 pacienți
Alt - CR - Alt	3 pacienți
Alt - CR - CR	1 pacient
CR - Alt - Alt	4 pacienți
CR - Alt - CR	2 pacienți
CR - CR - Alt	2 pacienți
Total	18 Cazuri

2.4 Analiza statistică

Se constată din datele de mai sus ca pacienții de sex masculin au prezentat în proporții similare tumori sincrone (45%) și metacrone (55%), în timp ce distribuția acestor tumori la femei a avut o corelație semnificativ statistică ($p=0.002$). Doar 19% dintre femei au prezentat tumori sincrone în lotul studiat, cea mai mare parte (81%) prezentând tumori metacrone după cum se evidențiază în graficele de mai jos.

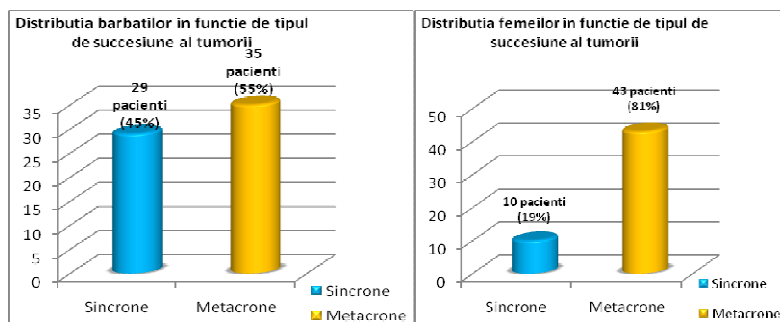


Figura 4. Distribuția pacienților în funcție de sex și tipul de succesiune al tumorii

Deși 77% dintre pacienți au afirmat antecedente familiale de cancer, corelația între acestea și tipul de distribuție în timp a Tumorilor Index și Secundam nu a prezentat semnificație statistică ($p=0.645$). Se evidențiază grafic în continuare corelația.

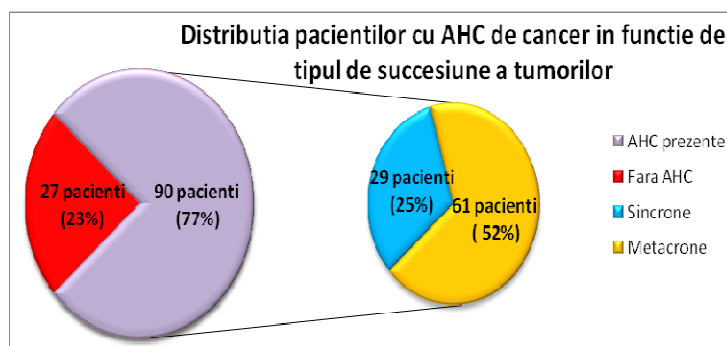


Figura 5. Distribuția pacienților cu antecedente heredo-colaterale în funcție de tipul de succesiune a tumorilor

S-a evidențiat o asocieră pozitivă, relevantă din punct de vedere statistic ($p=0.009$) între hipoproteinemie și tumorile sincrone. Se constată astfel ca pacienții cu tumori sincrone asociază în proporție mai mare hipoproteinemie. A fost analizată și fracția de albumină din totalul de proteine plasmatică și s-a constatat ca pacienții cu hipoalbuminemie au fost diagnosticați, mai degrabă cu tumori sincrone (59% din cazuri) și mai rar cu tumori metacrone (31% din cazuri) ceea ce s-a dovedit relevant din punct de vedere statistic cu $p=0.003$.

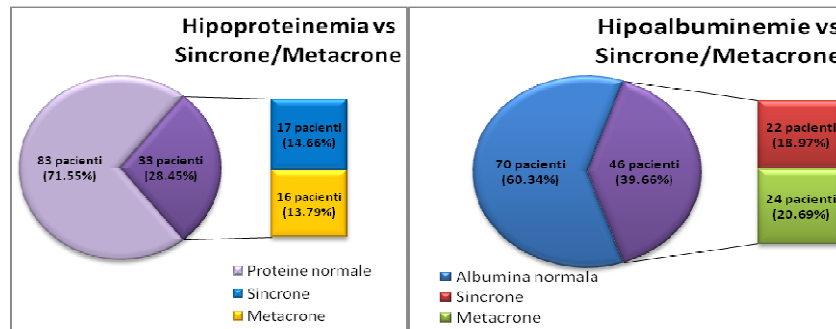


Figura 6. Nivelul sângelui al proteinelor totale și albuminelor la pacienții cu tumori sincrone și metacrone

În analiza statistică a markerilor tumorali se constată că în ceea ce privește unul dintre cei mai folosiți markeri și anume antigenul carcino-embriionar, acesta nu se asociază semnificativ statistic cu tumorile sincrone sau metacrone ($p = 0.293$). În mod similar, nici în cazul CA 19-9, nu s-au înregistrat asocieri semnificative cu tumorile sincrone și metacrone ($p = 0.132$).

S-a constatat că tumorile sincrone și metacrone au fost diagnosticate în proporții similare în stadiile 0, III și IV, în timp ce în stadiile I și II au existat diferențe majore, semnificative din punct de vedere statistic astfel: 92% (23 pacienți) dintre cei cu Tindex în stadiul I au avut tumori sincrone și numai 8% (2 pacienți) au avut tumori metacrone; 68.8% (33 pacienți) dintre cei a căror tumora index a fost diagnosticată în stadiul II au avut tumori sincrone și 31.3% (15 pacienți) dintre ei au avut tumori metacrone.

Stadiile I și II au fost așadar asociate cu o predominantă a tumorilor sincrone, fapt susținut de analiza statistică ($p = 0.010$) și exprimat grafic mai jos.

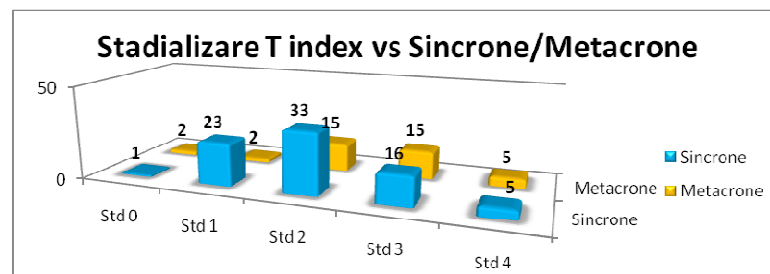


Figura 7. Raportarea stadializării Tumorii Index la tipul de succesiune al tumorilor

Analiza statistică a lotului de pacienți în ceea ce privește tratamentul oncologic postoperator nu a prezentat corelații deosebite între modul de prezentare al tumorilor (sincron sau metacron) și necesitatea unei anumite terapii oncologice – radioterapie ($p = 0.096$) sau chimioterapie ($p = 0.741$).

Stadializarea Tumorii Secundum se corelează semnificativ statistic cu tumorile sincrone și metacrone mai ales la nivelul stadiilor II și III. În cazul tumorilor Secundum diagnosticate în stadiul II, acestea s-au aflat în 81.5% din cazuri în succesiune de tip sincron și în doar 18.5% din cazuri în cea de tip

metacron. În cazul Tumorilor Secundam diagnosticate în stadiul III, 82.1% dintre pacienți au avut tumori sincrone și 17.9% au avut tumori metacrone.

Stadiile II și III ale tumorii Secundam, sunt asociate așadar cu o predominantă a prezentării sincrone fapt susținut de analiza statistică ($p = 0.002$) și reprezentat grafic mai jos

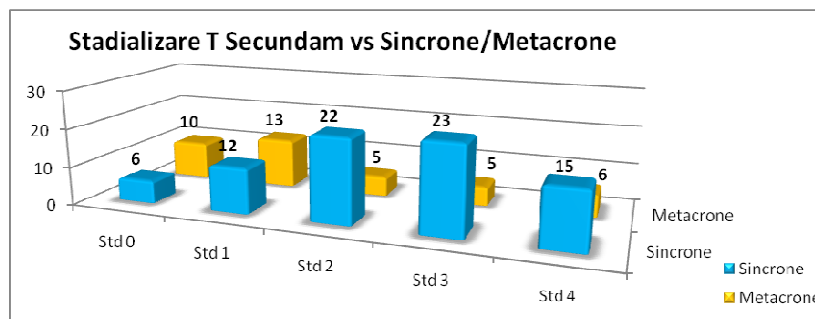


Figura 8. Raportarea stadializării Tumorii Secundam la tipul de succesiune al tumorilor

Raportând vârsta pacienților în momentul diagnosticului T index la intervalul liber de boală, se constată ca pacienții diagnosticați la vârste mai mici cu un cancer l-au dezvoltat pe cel de al doilea mai târziu decât cei diagnosticați la o vârstă mai înaintată, aceștia din urmă având un interval liber de boală mai mic. Această corelație este semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.001$) după cum s-a demonstrat în reprezentările tabelare anterioare și este expusă grafic în figura ce urmează.

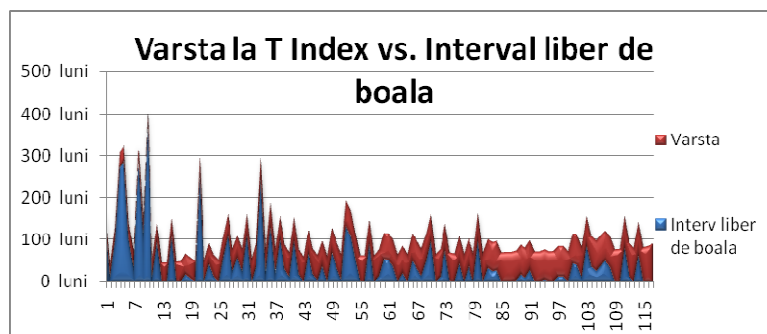


Figura 9. Raportul dintre vârsta la momaentul diagnosticului T. Index și Intervalul liber de boală

Însumând raportarea fiecărui element al TNM la intervalul liber de boală s-a obținut raportarea stadializării TNM la intervalul dintre Tumora Index și Tumora Secundam.

Tabel 8. Corelația între Stadiul Tumorii Index și intervalul dintre Tumora Index și Tumora Secundam

		Interval liber de boală	T_INDEX_Stadializare
Interval liber de boală	Pearson Correlation	1	-.346**
	Sâg. (2-tailed)		.000
	N	117	117
T_INDEX_Stadializare	Pearson Correlation	-.346**	1
	Sâg. (2-tailed)	.000	
	N	117	117

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Stadializarea primului cancer din seria de tumori multiple este importantă, un stadiu mai avansat al Tumorii Index asociindu-se cu o dezvoltare mai precoce al celui de al doilea cancer primar. Această corelație este susținută statistic cu un **p de 0.00001**. Extrapolând, se poate susține că, în cazul tumorilor diagnosticate în stadiu avansat, nu crește doar riscul recidivei locale și determinărilor secundare așa cum este de așteptat, ci crește și riscul de apariție mai precoce al unui alt cancer primar.

Tabel 9. Analiza statistică a stadiilor T index, T secundam și T Terță

		T_INDEX_Stadializare	T2_Stadializare	T3_Stadializare
T_INDEX_Stadializare	Pearson Correlation	1	.289**	.106
	Sâg. (2-tailed)		.002	.605
	N	117	117	26
T2_Stadializare	Pearson Correlation	.289**	1	.022
	Sâg. (2-tailed)	.002		.914
	N	117	117	26
T3_Stadializare	Pearson Correlation	.106	.022	1
	Sâg. (2-tailed)	.605	.914	
	N	26	26	26

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

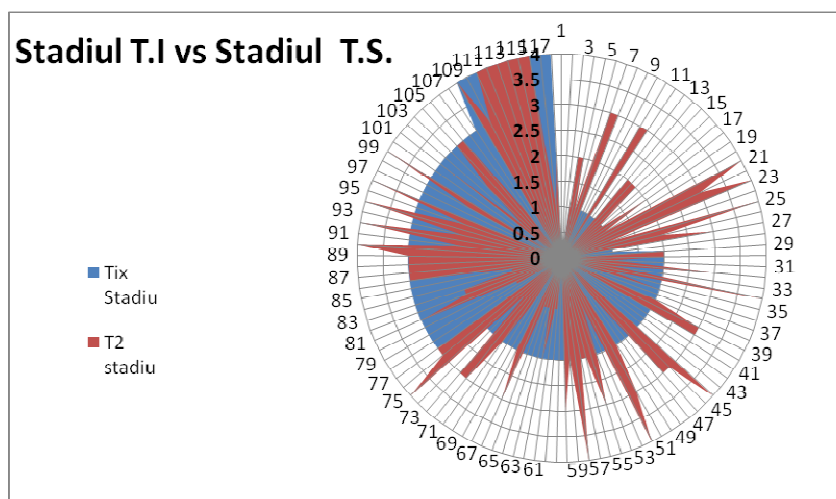


Figura 10. Stadiul T Index vs Stadiul T Secundam

S-a efectuat analiza statistică a stadiilor tumorilor multiple și s-a constatat ca există corelație semnificativă statistică între stadiul Tumorilor Index și cel al Tumorilor Secundam, în timp ce între acestea și stadiul tumorii Terțe nu s-a identificat nici o corelație relevantă din punct de vedere statistic. Astfel, pacienții diagnosticați cu T Index în stadii tardive, au prezentat și T Secundam în stadiul III sau IV, în timp ce pacienții cu diagnosticul Tumorii Index în stadiul 0, I sau II au prezentat și Tumora Secundam în stadii mai avansate ($p = 0.022$).

Se remarcă asocierea tumorilor maligne mamare într-un procent semnificativ mai mare cu succesiunea

metacrona (85.7%) față de o asociere de numai 14.3% cu succesiunea sincronă, însă, din cauza numărului mic de cazuri de acest fel, corelația este foarte slabă ($r = 0.149$) și fără semnificație statistică ($p=0.109$). Raportând însă secvența de localizare colon/rect – sân la pacienții care au dezvoltat și o a treia tumora malignă primară se constată ca există o corelație statistică deosebit de relevantă între acestea ($p=0.00001$).

Tabel 10. Corelația Pearson Secvența Colon-Sân vs Tumora Terță

		Prezența T3		Localizare Colorectala-Sân T INDEX-T2-T3
Prezența T3	Pearson Correlation	1	.373**	
	Sâg. (2-tailed)		.000	
	N	117	117	
Localizare Colorectala-Sân T INDEX-T2-T3	Pearson Correlation	.373**	1	
	Sâg. (2-tailed)	.000		
	N	117	117	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

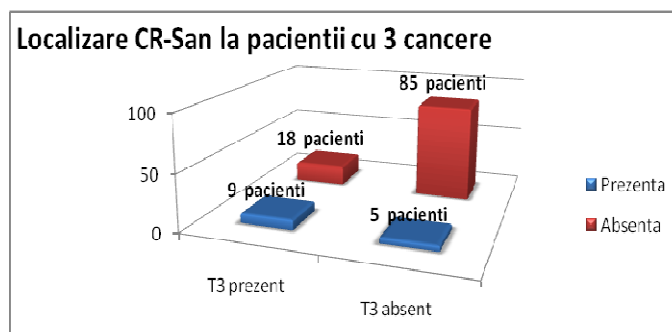


Figura 11. Asocierea colorect – sân la pacienții cu T. Terță prezența în raport cu cei ce au prezentat doar T. Index și Secundam

Tabel 11. Corelația Pearson a Secvenței Colon-Uter Vs Tumora Terță

		Prezența T3		Localizare Colorectala-Uter T INDEX-T2-T3
Prezența T3	Pearson Correlation	1	.250**	
	Sâg. (2-tailed)		.006	
	N	117	117	
Localizare Colorectala-Uter T INDEX-T2-T3	Pearson Correlation	.250**	1	
	Sâg. (2-tailed)	.006		
	N	117	117	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

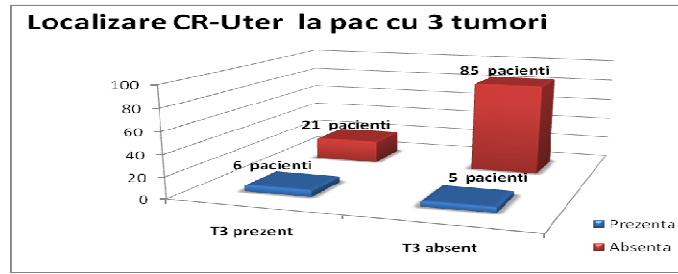


Figura 12. Asocierea localizării colorect-uter în raport cu apariția Tumorii Terțe

Se remarcă faptul ca, din 11 pacienți care au prezentat secvența colorect-uter, 6 au dezvoltat o a treia tumora. Corelația secvenței de tumora Index și tumora Secundam la nivel colorect-uter cu apariția tumorii Terțe, este semnificativă din punct de vedere statistic cu $p= 0.006$.

În lotul de 117 pacienți cu tumori multiple nu s-au înregistrat recidive între Tumora Index și Tumora Secundam, pe de o parte pentru ca au fost excluși o serie de pacienți la care prezența unei recidive ar fi pus la îndoială diagnosticul de un nou cancer primar, pe de alta pentru ca o treime dintre pacienți sunt diagnosticați cu tumori sincrone, iar cea mai mare parte a acestora a avut chiar prezentare simultană a tumorilor. În ceea ce privește recidiva după Tumora Terță, nu s-au putut colecta suficiente date ca să poată fi analizate. Așadar, în lotul de studiu s-au înregistrat recidive doar după Tumora Secundam. Acestea au fost prezente la 21 dintre pacienți și sunt analizate mai jos.

Tabel 12 . Corelația TNM - Recidivă

		Recidive	TNM->T
Recidive	Pearson Correlation	1	.214*
	Sâg. (2-tailed)		.021
	N	117	117
TNM->T	Pearson Correlation	.214*	1
	Sâg. (2-tailed)	.021	
	N	117	117

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Se remarcă mai sus o corelație semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.021$) între gradul de invazie al tumorilor primare Index și Secundam și recidive, acestea din urmă fiind mai frecvente la pacienții cu T mai mare după cum arată graficul de mai jos.

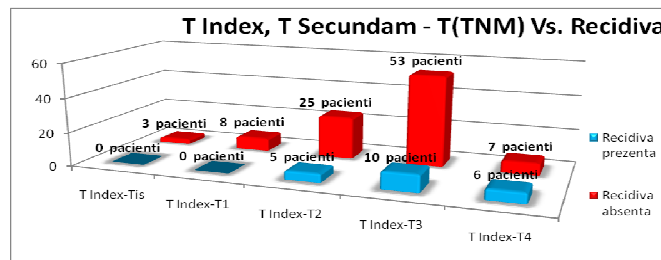


Figura 13. Stadializarea Tumorilor Index și Secundam în raport cu recidivă

S-a constatat o corelație importantă între apariția recidivelor și tratamentul chirurgical aplicat pentru Tumora Secundam sugerând ca intervențiile chirurgicale radicale cum au fost hemicolectomiile de exemplu, au fost urmate mai rar de recidivă decât tratamentele chirurgicale paleative sau limitate. Această corelație este semnificativă din punct de vedere statistic cu $p = 0.012$.

În cazul prezentării tumorilor multiple multicentrice, secvența *colon transvers-rect* s-a asociat recidivei cu o corelație de tip pozitiv subliniind riscul crescut la recidivă al pacienților care au această secvența a localizărilor tumorilor Index și Secundam. Această asociere, s-a dovedit semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.032$). În cazul tumorilor cu secvența *Colon stang-Colon drept* și *Colon drept-Rect*, corelația cu recidivă a fost de tip negativ sugerând riscul mai mic al acestor secvențe de localizări la recidivă. Aceste corelații s-au dovedit statistic semnificative ($p=0.044$ și respectiv $p= 0.031$).

3. CONCLUZII

1. Din totalul de 117 pacienți cu tumori multiple, 55% au fost bărbați și 45% femei. Pacienții de sex masculin au prezentat în proporții similare tumori sincrone (45%) și metacrone (55%), în timp ce distribuția acestora la femei a avut predilecție către intervalul metacron, cu o corelație semnificativ statistică ($p = 0.002$). Doar 19% dintre femei au prezentat tumori sincrone în lotul studiat, cea mai mare parte (81%) prezentând tumori metacrone.
2. În ceea ce privește fumatul ca factor de risc asociat cancerelor multiple, în studiul de față s-a constatat că 52% dintre pacienți s-au declarat fumători în timp ce 48% au fost nefumători; 61% dintre fumători au fost diagnosticați cu tumori metacrone, în timp ce 39% au avut tumori sincrone, însă aceste corelații nu s-au dovedit semnificative din punct de vedere statistic ($p=0.166$).
3. 77% dintre pacienți au afirmat antecedente familiale de cancer, dar corelația între acestea și tipul de distribuție în timp a Tumorilor Index și Secundam nu a prezentat semnificație statistică ($p=0.645$).
4. O proporție de 49% dintre pacienții lotului studiat au, ca diagnostic asociat Tumorii Index, fie litiază biliară, fie colecistectomia. Se constată că 68% dintre pacienții cu astfel de patologie au avut tumori metacrone și 32% sincrone, fără a se evidenția însă o corelație semnificativ statistică ($p = -0.15$).

5. Dintre cei 117 pacienți evaluați, 25.64% au fost diagnosticați cu Diabet Zaharat anterior intervenției chirurgicale pentru Tumora Index. Cei mai mulți dintre pacienți (74.36%) nu au această patologie asociată. Deși cea mai mare parte a pacienților diabetici au asociat tumori sincrone în detrimentul celor metacrone, această corelație nu s-a dovedit statistic semnificativă ($p=0.409$).
6. În mod similar, 64% dintre pacienții cu sindrom metabolic au avut tumori metacrone și 36% tumori sincrone, însă fără corelație semnificativ statistică ($p = 0.076$).
7. Dintre cei 57.26% pacienți care se află în tratament cu Aspirină pentru afecțiuni asociate, 41.03% au prezentat tumori metacrone și 16.24% sincrone. Se constată că, deși corelația între Aspirină și tumorile multiple este de tip negativ, deci de protecție, aceasta nu are semnificație statistic relevantă ($p=0.189$).
8. Există o strânsă legătură și o asociere relevantă din punct de vedere statistic între polipoza colonică și tipul de succesiune al tumorilor (**$p = 0.01$**), tumorile multiple ce se asociază cu polipoza colonică fiind mai frecvent sincrone (58.1%) și, mai rar, metacrone (41.9%).
9. Nu s-au stabilit corelații statistic semnificative între scorul ASA evaluat anterior T. Index și intervalul liber de boală ($p=0.172$). Totuși s-a stabilit o legătură între scorul ASA anterior T. Secundam și intervalul liber de boală. Astfel, pacienții cu scor ASA mai mare anterior intervenției pentru T. Secundam, au avut un interval liber de boală mai mic și cei cu ASA mai mic au avut un interval liber de boală mai mare. Această corelație este stabilă și semnificativă din punct de vedere statistic (**$p = 0.002$**).
10. Nu s-au identificat corelații statistic semnificative în ceea ce privește vârsta la diagnosticul Tumorii Index raportată la antecedentele heredo-colaterale ($p = 0.152$) sau la polipii colorectali ($p=0.025$).
11. Se constată că există o corelație între localizarea tumorală și tumorile sincrone sau metacrone, iar corelația este semnificativ statistică având **$p=0.002$** . Se evidențiază astfel ca localizarea strict colonică a Tumorii Index se asociază în egală măsură atât cu tumorile sincrone cât și cu cele metacrone (53% metacrone, 47% sincrone), în timp ce localizarea colonică și rectală are o asociere ușor crescută cu tumorile metacrone (60% metacrone, 40% sincrone).

12. Pacienții cu tumori sincrone, au asociat, mai frecvent decât cei cu tumori metacrone, hipoproteinemie ($p = 0.009$), cu hipoalbuminemie ($p = 0.003$).
13. În stadializarea Tumorii Index, stadiile I și II au fost asociate cu o predominanță a tumorilor sincrone în detrimentul celor metacrone, fapt susținut de analiza statistică ($p = 0.01$).
14. Stadializarea Tumorii Secundam se corelează semnificativ statistic cu tumorile sincrone și metacrone mai ales la nivelul stadiilor II și III ($p=0.002$). În cazul tumorilor Secundam diagnosticate în stadiul II, acestea s-au aflat în 81.5% din cazuri în succesiune de tip sincron și în doar 18.5% din cazuri în cea de tip metacron. În cazul tumorilor Secundam diagnosticate în stadiul III, 82.1% dintre pacienți au avut tumori sincrone și 17.9% au avut tumori metacrone.
15. Raportând vârsta pacienților în momentul diagnosticului T. Index la intervalul liber de boală, se constată că pacienții diagnosticați la vârste mai mici cu un cancer l-au dezvoltat pe cel de al doilea mai târziu decât cei diagnosticați la o vârstă mai înaintată, aceștia din urmă având un interval liber de boală mai mic. Această corelație este semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.001$).
16. Intervalul dintre Tumora Index și Tumora Secundam nu s-a asociat semnificativ statistic cu prezența polipilor colonici sau rectali ($p = 0.994$).
17. Se remarcă o corelație de tip negativ, între intervalul dintre Tumora Index și Tumora Secundam la fumători. Astfel, acesta este mai scurt la fumători, această corelație, nu are însă semnificație statistică ($p=0.197$).
18. S-a evaluat raportul dintre invazia locală a Tumorii Index (T din clasificarea TNM) și intervalul liber de boală dintre Tumora Index și Tumora Secundam și s-a constatat o corelație negativă. Așadar, cu cât invazia tumorală a fost mai mare, cu atât intervalul dintre prima și cea de-a doua tumoră malignă primară a fost mai mic. Această corelație are semnificație statistică întrucât $p = 0.01$.
19. Între invazia limfatică a primei tumori maligne și intervalul liber de boală ce se înregistrează între Tumora Index și Tumora Secundam, există o corelație de tip negativ, cu alte cuvinte, cu cât N a fost mai mare, cu atât intervalul de timp dintre tumorile multiple a fost mai scurt. Această corelație este semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.002$).

20. Stadializarea primului cancer din seria de tumori multiple este importantă, un stadiu mai avansat al Tumorii Index asociindu-se cu o dezvoltare mai precoce al celui de al doilea cancer primar. Această corelație este susținută statistic cu un **p de 0.00001**.
21. Dintre tipurile de tratament oncologic, doar radioterapia de asociază semnificativ statistic (**p = 0.002**) cu momentul apariției Tumorii Secundam. Această corelație se face în sens pozitiv ceea ce înseamnă că prezența radioterapiei după Tumora Index s-a asociat cu o apariție mai precoce a Tumorii Secundam față de cazurile în care radioterapia nu a fost necesară și care s-au asociat cu o apariție întârziată a celui de-al doilea cancer.
22. Analiza statistică a stadiilor tumorilor multiple a constatat că există corelație semnificativă între stadiul Tumorilor Index și cel ale Tumorilor Secundam în timp ce între acestea și stadiul tumorii Terțe nu s-a identificat nici o corelație relevantă din punct de vedere statistic. Astfel, pacienții diagnosticați cu Tumora Index în stadii tardive, au prezentat și Tumora Secundam în stadiul III sau IV în timp ce pacienții cu diagnosticul Tumorii Index în stadiul 0, I sau II au prezentat și Tumora Secundam în stadii incipiente (**p = 0.022**).
23. S-a constatat că tumorile multicentrice colo-colice apar, în proporție de 60%, în succesiune sincronă și, doar în 40 %, în succesiune metacronă, aspect relevant din punct de vedere statistic (**p = 0.0001**).
24. S-a calculat raportul între tumorile multiple multicentrice cu localizare colo-rectală și distribuția sincronă sau metacronă constatându-se că cea mai mare parte din ele (74.4%) se asociază cu secvența de prezentare sincronă, în timp ce doar o treime (33.3%) s-au asociat cu succesiunea metacronă, corelația fiind semnificativă din punct de vedere statistic cu **p=0.0001**.
25. O treime dintre pacienții lotului cu trei cancere primare, au avut una dintre cele trei tumori maligne situate la nivelul sânelui, secvența de localizare colon - sân dovedindu-se semnificativă din punct de vedere statistic (**p= 0.0001**).
26. Corelația secvenței de Tumora Index și Tumora Secundam ce asociază localizările colorectală și uterină cu apariția Tumorii Terțe, este semnificativă din punct de vedere statistic cu **p= 0.006**.

27. Secvența de localizare la nivelul colonului stâng a două tumori sincrone sau metacrone, se asociază, în 2 treimi din cazuri, cu apariția celui de-al treilea cancer primar ($p = 0.007$).
28. În cazul prezentării tumorilor multiple multicentrice, secvența *colon transvers-rect* s-a asociat recidivei cu o corelație de tip pozitiv subliniind riscul crescut de recidivă la pacienții care au această secvență a localizărilor Tumorilor Index și Secundam. Această asociere, s-a dovedit semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.032$).
29. În cazul tumorilor cu secvența *Colon stâng-Colon drept* și *Colon drept-Rect*, corelația cu recidiva a fost de tip negativ sugerând riscul mai mic la recidivă al pacienților cu aceste secvențe de localizări. Aceste corelații s-au dovedit statistic semnificative ($p=0.044$ și respectiv $p= 0.031$).

4. BIBLIOGRAFIE

1. WHO (2018) 'Globocan 2018 - Home', *Globocan 2018*.
2. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;
3. Papamichael D. Colorectal cancer. În: *ESMO Handbook of Cancer în the Senior Pațient*. 2010.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2018* [online]. American Cancer Society. 2018.
5. Wender RC, Andrews KS, Brooks D, Brawley OW, Saslow D, Fedewa SA, et al. Cancer screening în the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues în cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2018;
6. Schmol HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. Esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;
7. Internațional Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Globocan 2012: Estimated Incidence , Mortality and Prevalence Worldwide în 2012*. *Cancer*. 2014.
8. Moertel CG. INCIDENCE AND SIGNIFICANCE OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;
9. Moertel CG. Adenocarcinoma of unknown origin. *Annals of Internal Medicine*. 1979;
10. Lam AKY, Chan SSY, Leung M. Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol*. 2014;

11. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: The advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;
12. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;
13. Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: An experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003;
14. Hirasawa A, Murofushi K, Kokudo N, Nakajima T, Ishiguro M, Hasegawa H, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer (Translated Version). *J Anus, Rectum Colon*. 2018;
15. Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surgical Clinics of North America*. 2017.
16. Sinicrope FA. Lynch Syndrome–Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2018;
17. Win AK, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD, Young JP, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2013;
18. Hsieh P. Molecular mechanisms of DNA mismatch repair. *Mutation Research - DNA Repair*. 2001.
19. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science (80-)*. 2018;
20. Munck A, Gargouri L, Alberti C, Viala J, Peuchmaur M, Lenaerts C, et al. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;
21. Everett JN, Raymond VM, Dandapani M, Marvin M, Kohlmann W, Chittenden A, et al. Screening for germline mismatch repair mutations following diagnosis of sebaceous neoplasm. *JAMA Dermatology*. 2014;
22. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. In: *Anticancer Research*. 1994.
23. Jass JR, Do KA, Simms LA, Iino H, Wynter C, Pillay SP, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*. 1998;
24. Osuagwu CC, Okafor OC, Ezeome ER, Uche CE, Ememonu C, Kesieme E. Familial adenomatous polyposis with synchronous invasive colonic carcinomas and metastatic jejunal adenocarcinoma in a Nigerian male. *Rare Tumors [Internet]*. 2010;2(4):e66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234258>
25. Barral M, Dohan A, Allez M, Boudiaf M, Camus M, Laurent V, et al. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016.
26. Klarskov L, Holck S, Bernstein I, Nilbert M. Hereditary colorectal cancer diagnostics: Morphological features of familial colorectal cancer type X versus Lynch syndrome. *J Clin Pathol*. 2012;
27. Sjaadahl RI, Myrelid P, Söderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Color Dis*. 2003;

28. Kalady MF, Shawki S. Recent advances in understanding Lynch syndrome. *F1000Research*. 2016;
29. Ramsoekh D, Wagner A, Van Leerdam ME, Dinjens WNM, Steyerberg EW, Halley DJJ, et al. A high incidence of MSH6 mutations in Amsterdam criteria II-negative families tested in a diagnostic setting. *Gut*. 2008;
30. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer*. 1971;
31. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type X. *J Am Med Assoc*. 2005;
32. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;
33. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An updated review. *Genes (Basel)*. 2014;
34. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;
35. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of familial risk-colorectal cancer: European Society for medical oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;
36. Lynch HT, de la Chapelle A. 030306 Hereditary Colorectal Cancer. *Color Cancer*. 2003;
37. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*. 2015;
38. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;
39. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). In: *Gut*. 2008.
40. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;
41. Varesco L. Familial adenomatous polyposis: Genetics and epidemiology. *Tech Coloproctol*. 2004;
42. Buturovic S. Multiple Colon Polyposis. *Med Arch*. 2014;
43. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer Journal*. 2011.
44. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research*. 2011.

45. N., Leone, Bondurri A., Moroni E., and Morello A. 2017. "Dysplasia and Cancer Complicated IBD: Single Center Retrospective Study and Surgeon's Point of View." *Techniques in Coloproctology*. 2017
46. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;
47. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011.
48. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;
49. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: An expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2013.
50. J.K. D, M.D. R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012;
51. Talley A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013;
52. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Bray T, Cannon JA, et al. Colorectal cancer screening, version 1.2015: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2015;
53. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017.
54. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 2011.