

## I tumori multipli del colon

E. BERLOLOTTO, N. DI BRITA

Il cancro coloretale è attualmente la neoplasia più frequente. L'incidenza in Italia è stimata intorno a circa 30.000 nuovi casi l'anno, negli USA 155.000, e i decessi annui nel nostro Paese risultano circa 18.000.

Questo tumore, in una piccola percentuale di casi stimata intorno al 6%, si presenta in forma multipla, sincrona o metacrona (1).

Sincroni sono due o più carcinomi primitivi presenti contemporaneamente al momento della diagnosi; la seconda neoplasia viene definita invece metacrona quando si manifesta a distanza di almeno 6 mesi nell'intestino residuo all'intervento chirurgico. I metacroni sono distinti poi in:

- precoci, se il tempo di insorgenza della seconda neoplasia è minore di 2 anni (e presumibilmente si tratta di sincroni misconosciuti);
- veri, se la diagnosi avviene 5-10 anni dopo la prima neoplasia;
- tardivi, se il tempo di insorgenza è superiore a 10 anni.

Warren e Gates nel 1932 ne stabilirono i criteri di definizione, modificati successivamente nel 1961 da Moertel, i quali consentono di identificare i tumori multipli escludendo la ripetizione di tumori pre-esistenti, l'evoluzione neoplastica di condizioni precancerose (colite ulcerativa cronica, poliposi diffusa, ecc.), le recidive. Secondo tali criteri per definire multipli due o più tumori del colon:

- 1) deve essere accertata all'esame istologico la malignità di tutte le lesioni;
- 2) ciascuna lesione deve essere distinta dalle altre microscopicamente e topograficamente (la distanza tra le due deve essere almeno 2-5 cm);
- 3) le lesioni non devono essere in rapporto metastatico tra loro.

L'incidenza dei tumori multipli varia in letteratura tra 0.6 e 12% (con prevalenza dei sincroni) (1-6). Tale variabilità è legata alla natura spesso retrospettiva di numerosi studi, alla scarsa uniformità dei criteri diagnostici utilizzati, nonché all'inclusione in molte statistiche di adenomi sincroni o tumori metacroni più precoci rispetto ai tempi stabiliti dai criteri di Warren e Gates, all'arruolamento di neoplasie anche benigne o associate a condizioni predisponenti quali poliposi adenomatosa familiare, rettocolite ulcerosa, ecc. Da un'analisi accurata della letteratura più restrittiva, risulta che i tumori multipli del colon hanno mediamente un'incidenza del 6%: 4.06% per i sincroni, 3.2% per i metacroni (1).

La comprensione della biologia del cancro coloretale, attraverso l'esame degli eventi molecolari che si verificano nella patogenesi dell'adenoma e nella sua progressione a carcinoma, lo studio delle sindromi eredito/familiari, nonché l'evoluzione della tecnica chirurgica, hanno portato ad un significativo miglioramento del trattamento delle lesioni precoci ed alla riduzione della morbilità per cancro coloretale. La progressione ordinata da polipo adenomatoso a carcinoma costituisce la base teorica dell'approccio moderno al cancro coloretale e giustifica l'esecuzione di programmi di screening alla ricerca non solo del cancro in atto, ma anche della malattia pre-invasiva.

In presenza di tumori multipli non esiste un protocollo di stadiazione pre-operatoria (2), non

è definito il meccanismo molecolare patogenetico, il programma di screening è limitato e perfino la strategia chirurgica costituisce argomento di discussione.

Nonostante la sensibilità diagnostica della colonscopia raggiunga il 94% e dell'Rx clisma a doppio contrasto circa il 69%, i tumori sincroni vengono diagnosticati preoperatoriamente in circa il 60% dei casi (variabilità 30-77%) anche nel caso in cui siano state utilizzate entrambe le metodiche (3). Più spesso la diagnosi viene effettuata intraoperatoriamente (4) o addirittura in sede di definizione istopatologica (5, 6).

Poiché i tumori sincroni sono spesso in correlazione con le sindromi ereditarie del cancro coloretale, numerosi studi sono stati effettuati al fine di identificare un meccanismo molecolare patogenetico, in particolare partendo dalla sindrome di Lynch o HNPCC (Carcinoma Coloretale Ereditario Non Poliposico) (7-14). Quest'ultima è una malattia ereditaria autosomica dominante caratterizzata da una mutazione genica della linea germinale del sistema di riparazione del DNA (mismatch repair) (7), precisamente dei geni hMSH2 e hMLH1, più raramente hMSH6 e hPMS2. Questi difetti sono responsabili del fenomeno dell'alta instabilità microsatellitare MSI-H (8), che caratterizza la sindrome e giustifica la frequente coesistenza di neoplasie sincrone. Caratteristiche dell'HNPCC sono l'età media alla diagnosi di circa 45 anni, l'associazione frequente con polipi adenomatosi e la sede prevalente il colon destro.

Come per la sequenza adenoma-carcinoma, anche nei tumori sincroni è stato dimostrato un accumulo di mutazioni nei geni deputati alla riparazione del DNA, soprattutto hMLH1 e hMSH2 (9); poiché l'incidenza di tumori sincroni del colon è significativamente maggiore in presenza di HNPCC, è stato tentato di valutare se i differenti livelli di instabilità microsatellitare MSI-H promossa dai suddetti difetti genici che identificano il fenotipo HNPCC, possano predire lo sviluppo di un tumore multiplo, al fine di utilizzare l'alta instabilità microsatellitare come potenziale marker di identificazione degli individui ad alto rischio (10).

Gli studi più recenti hanno evidenziato che il riscontro di alta instabilità microsatellitare MSI-H è stato significativamente maggiore nei pazienti affetti da tumori multipli (52%) rispetto a quelli con carcinoma singolo (13,5%) e, se si trattava di due tumori sincroni, nel 25% dei casi era presente MSI-H in entrambi i cancri, nel 41% dei casi solo in un cancro, nel 34% non significativo. La ricerca della prevalenza di un pattern MLH1, MSH2, MSH6 non ha però dimostrato risultati significativamente diversi dai pazienti inquadrati come HNPCC e quindi non ha aggiunto dati impiegabili in termini di screening (11). Viceversa le indagini molecolari effettuate sui pazienti che avevano una storia familiare di cancro ereditario non poliposico, ma non totalmente responsivi ai criteri di Amsterdam II (12), hanno dimostrato che i tumori sincroni presentano un pattern molecolare caratterizzato da una instabilità microsatellitare significativamente più alta rispetto al carcinoma sporadico (10).

La perdita di espressione di MLH1, promotore di ipermetilazione e meccanismo primario di attivazione dell'instabilità microsatellitare ad alta frequenza nel carcinoma sporadico, ha indotto la ricerca della stessa mutazione nei casi di tumori multipli, rivelandone la positività nel 41% dei tumori metacroni e nell'81% dei sincroni (13). La ridondanza di studi e la variabilità dei dati raccolti, ancora contrastanti e in fase interpretativa, rendono conto della necessità clinica di individuare nell'indagine immuno-istochimica un sistema di pre-screening per i tumori multipli del colon (14), giustificata anche dalla ridotta specificità della diagnostica strumentale.

Non è dimostrato se l'età di insorgenza dei tumori multipli differisca dal carcinoma sporadico e se sia presente una prevalenza di sesso (15, 16). Alcuni autori, che hanno evidenziato un'insorgenza tardiva rispetto allo sporadico, hanno altresì ipotizzato che la più alta instabilità microsatellitare sia correlata all'età più avanzata piuttosto che ad una predisposizione, come risultato di una ipermetilazione hMLH1 dell'epitelio colico invecchiato (17). Ma non ci sono evidenze significative; infatti per altri autori il riscontro di tumori multipli è avvenuto in età più giovane rispetto allo sporadico e prevalentemente nel sesso femminile (5, 9).

I tumori multipli si presentano frequentemente in associazione a polipi benigni (30-35% dei casi) (4, 6, 18) e soprattutto in presenza di storia personale di adenomi o storia familiare di cancro. L'associazione con il carcinoma renale è stata stimata intorno allo 0.4% (19).

La sede prevalente di insorgenza è il colon destro (20), che spesso presenta distalmente polipi delle dimensioni da 0.6 a 10 mm, ossia a maggiore rischio di cancerizzazione (21, 22).

Alcuni autori hanno individuato uno shift dei tumori sincroni dal colon prossimale in senso distale, nei metacroni un comportamento inverso (5, 23-25). Questo comunque impone l'esecu-

zione della colonscopia totale pre-operatoria, anche allo scopo terapeutico di asportare lesioni sincrone che potrebbero andare incontro a trasformazione metacrona (3, 26).

La maggior parte (più del 50%) dei tumori metacroni si presenta nei primi tre anni dalla scoperta del primo tumore (27, 28), e i programmi di follow-up oncologico consentono di porre diagnosi di metacrono in stadio precoce rispetto al primo tumore (29, 30).

La prognosi risulta spesso peggiore rispetto al carcinoma singolo (31), ma la letteratura non è concorde. A parità di stadio patologico e se la resezione chirurgica è risultata curativa, la sopravvivenza è sovrapponibile in quanto, per alcuni autori, legata al comportamento biologico del tumore piuttosto che alla stadiazione (32). È stata da taluni riscontrata maggiore incidenza di recidiva locale e lesioni metastatiche (15, 16).

Certamente la radicalità chirurgica condiziona la prognosi per cui, in presenza di tumori sincroni, è consigliabile, oltre ad uno stretto follow-up endoscopico postoperatorio, una colonscopia intraoperatoria e un'attenta palpazione manuale (4, 28, 30, 33) (peraltro non eseguibile se l'accesso è laparoscopico) (34).

Perché la chirurgia abbia intento curativo spesso è necessario estendere i limiti della resezione o il numero delle resezioni stesse e alcuni autori sostengono l'esecuzione della colectomia totale al fine di ridurre il rischio di sviluppare tumori metacroni nei segmenti intestinali residui, motivando tale atteggiamento con il frequente reperto di microscopiche alterazioni iperplastiche della mucosa apparentemente sana e, secondo la potenziale evolutività polipo-carcinoma, considerata l'associazione frequente dei tumori multipli con polipi adenomatosi (26).

Non esistono linee guida per la strategia chirurgica.

Non esistono protocolli di follow-up differenziali nel caso di tumori multipli (35).

Dal luglio 1986 al marzo 2006 presso l'U. O. Complessa Chirurgia Generale e d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" di Genova, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 1148 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto. I tumori multipli riscontrati sono stati 79 (6.9%), di cui 28 (35.4%) erano metacroni, 51 (64.6%) sincroni. Sono stati seguiti i criteri di classificazione di Warren e Gates modificati da Moertel e pertanto esclusi 241 casi di tumori multipli sviluppati su poliposi o rettocolite ulcerosa, nonché le recidive locali. Non sono stati inoltre arruolati i 30 casi di carcinoma coloretale sincrono o metacrono a neoplasie di altri organi (stomaco, ovaio, endometrio, piccolo intestino). Un caso (1.3%), incluso nella casistica, è stato peculiare in quanto si trattava di due tumori sincroni colici (trasverso + discendente), associati a carcinoma renale papillare. L'età media alla diagnosi è stata 70 anni (range 89-45), il sesso prevalente quello femminile (46 femmine vs 33 maschi).

La diagnosi di tumori sincroni è avvenuta mediante Rx clisma e/o colonscopia preoperatoria in 33 casi (64,7%); in 1 caso il riscontro è avvenuto durante la definizione istologica (trattavasi di tumore sincrono a 3 cm dalla neoplasia primitivamente asportata e compreso nei margini di exeresi); nei restanti 17 casi la diagnosi è avvenuta intraoperatoriamente mediante palpazione manuale del colon e/o colonscopia intraoperatoria.

La diagnostica strumentale ha fallito per i seguenti motivi: scarsa toilette intestinale, conformazione colica difficilmente esplorabile, mancata acquisizione del consenso, intolleranza del paziente, sede della neoplasia, lume colico invalicabile per neoplasia stenotomica. L'Rx clisma è stata in 5 pazienti l'unica indagine eseguita.

Nel 75% dei casi è risultato interessato da una delle lesioni sincrone il colon trasverso, nel 50% dei casi il colon destro, nel 37% dei casi il sigma-retto, nel 25% dei casi il discendente. Nel 65% si trattava di neoplasie in stadio avanzato (Dukes mod. Astler e Coller C2). La distanza tra le lesioni maligne variava nei preparati anatomici da 3 cm a 53 cm. Ventotto casi (54.9% dei sincroni) erano associati a polipi adenomatosi talora asportati in corso di endoscopia pre-operatoria.

Il riscontro di neoplasia metacrona è avvenuto durante il follow-up eseguito secondo le linee guida internazionali, mediamente a 3.7 anni di distanza dalla resezione per il tumore primitivo. I metacroni precoci sono stati 18 (64.3%), i metacroni veri 9 (32,2%), 1 paziente (3,5%) ha sviluppato una lesione metacrona tardiva, dopo 11 anni dall'intervento chirurgico. Dalla stadiazione TNM il secondo tumore è risultato a prognosi migliore rispetto al carcinoma primitivo nel 51% dei casi.

Non è stato evidenziato uno shift prossimale-distale o distale-proximale, né nel gruppo dei sincroni, né in quello dei metacroni.

I 51 casi di tumori sincroni sono stati trattati chirurgicamente mediante colectomia allargata o resezioni multiple, qualora le lesioni interessassero distretti colici di differente drenaggio vascolo-linfatico. La colectomia totale con anastomosi ileo-rettale è stata riservata ad un paziente giovane che presentava associazione con plurimi polipi adenomatosi, non classificabile come appartenente a sindrome ereditaria codificata.

Dei 17 casi in cui la diagnosi è avvenuta intraoperatoriamente mediante palpazione manuale del colon, è stata eseguita colonscopia intraoperatoria in 8 pazienti. In un caso è stata effettuata polipectomia attraverso colotomia e l'esame estemporaneo ha posto indicazione alla resezione multipla. In 2 pazienti, operati d'urgenza per occlusione intestinale da neoplasia stenotomica, è stata eseguita un'ulteriore resezione a breve tempo dalla risoluzione dell'urgenza addominale e al completamento della diagnostica.

I pazienti arruolabili al trattamento adiuvante hanno eseguito cicli di chemioterapia e/o radioterapia, secondo gli schemi indicati dalla lesione sincrona di stadiazione peggiore.

Trentaquattro pazienti sono sfuggiti al follow-up.

La prima colonscopia postoperatoria è stata eseguita entro 6 mesi dall'intervento in tutti i pazienti con esclusione di quelli gravemente defedati o eccessivamente anziani. Dei 45 pazienti seguiti in follow-up, le curve di sopravvivenza si sono dimostrate sovrapponibili a quelle dei pazienti affetti da carcinoma singolo, confrontate secondo le seguenti variabili: stadio della malattia (invasione del tumore, stato linfonodale, presenza di metastasi), grado di differenziazione, presenza di emboli neoplastici, istotipo, età del paziente, radicalità chirurgica.

La nostra esperienza consente di rilevare che i tumori multipli (sincroni e metacroni) sono un'entità rara nell'ambito di una patologia ad ampia diffusione. I nostri dati epidemiologici sono sovrapponibili a quelli riscontrati in letteratura (Tab. 1). Poiché per questo tipo di lesioni la specificità diagnostica è severamente ridotta, è necessario individuare un sistema di screening di massa a basso costo, obiettivo attuale della ricerca genetica.

La colonscopia intraoperatoria assume le caratteristiche di strumento indispensabile, soprattutto in epoca di diffusione della videochirurgia che rende impossibile l'esplorazione manuale intraoperatoria.

Dal punto di vista chirurgico siamo propensi a concludere che, qualora il drenaggio vascolo-linfatico dei segmenti colici interessati dalla neoplasia lo consenta, è preferibile eseguire colectomie allargate piuttosto che resezioni multiple, per maggiori garanzie di radicalità oncologica, riduzione del rischio di compromissione vascolare, minor numero di anastomosi da confezionare, riduzione dei tempi operatori, minor rischio di deiscenze. La colectomia totale con anastomosi ileo-rettale o ileo-aleale può essere riservata ai pazienti giovani con anamnesi familiare positiva per carcinomi colici, o ai casi di tumori sincroni associati a poliposi o a HNPCC.

Poiché non esistono linee guida specifiche riguardanti il trattamento chirurgico/adiuvante o il follow-up, occorrono studi comparativi e multicentrici, di non facile esecuzione considerata la relativa rarità della patologia e quindi la necessità di interpretare grandi numeri e raccogliere dati a lungo termine.

TABELLA 1 - CONFRONTO NOSTRA ESPERIENZA VS LETTERATURA.

	Nostra esperienza	Letteratura
Incidenza tumori multipli	6.9%	6%
Prevalenza	sincroni	sincroni
Diagnosi preoperatoria	64.7%	60%
Sede prevalente	colon trasverso	colon ascendente
Associazione con polipi benigni	54.9%	30-35%
Associazione con carcinoma renale	1.3%	0.4%
Sopravvivenza	sovrapponibile allo sporadico	?

## **Bibliografia**

1. Leon-Rodriguez E, Hernandez MC. Cancer of the colon in the National Institute of Nutrition. II. Synchronous and methachronous tumors. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 275-9.
2. Basu S, Selvachandran SN, Cade D. Synchronous colonic tumors of dual pathology. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 284-5.
3. Takeuchi H, Toda T, Nagasaki S, Kawano T, Minamisono Y, Maehara Y, Sugimachi K. Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 304-7.
4. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1093-9.
5. Arai T, Sawabe M, Takubo K, Kanazawa K, Esaki Y. Multiple colorectal cancers in elderly: a retrospective study of both surgical and autopsy cases. *J Gastroenterol* 2001; 36: 748-52.
6. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F. Incidence and therapeutic implications of synchronous colonic pathology in colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1997; 122: 709-10.
7. Muller A, Edmonston TB, Corao DA, Rose DG, Palazzo JP, Becker H, Fry RD, Rueshoff J, Fishel R. Exclusion of breast cancer of an integral tumor of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 1148-9.
8. Dykes SL, Qui H, Rothemberger DA, Garcia-Aguilar J. Evidence of a preferred molecular pathway in patients with synchronous colorectal cancer. *Cancer* 2003; 98: 48-54.
9. Sedivy R, Wolf B, Kalipciyan M, Steger GG, Karner-Hanusch J, Mader RM. Genetic analysis of multiple synchronous lesions of the colon adenoma-carcinoma sequence. *Br J Cancer* 2000; 82: 1276-82.
10. Gonzales-Aguilera JJ, Nejda N, Fernandez FJ, Medina V, Gonzales-Hermoso F, Barrios Y, Moreno Azcoita M, Fernandez-Peralta AM. Genetic alterations and MSI status in primary, synchronous, and metachronous tumors in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 386-91.
11. Lawes DA, Pearson T, Sengupta S, Boulos PB. The role of MLH1, MSH2 and MSH6 in the development of multiple colorectal cancers. *Br J Cancer* 2005; 93: 472-7.
12. Lipton LR, Johnson V, Cummings C, Fisher S, Risby P, Eftekhari Sadat AT, Cranston T, Izatt L, Sasieni P, Hodgson SV, Thomas HJW, Tomlinson IPM. Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in familial cancer clinic. *J Clin Oncol* 2004; 24: 4934-4943.
13. Velayos FS, Lee SH, Qiu H, Dykes S, Yiu R, Terdiman JB, Garcia-Aguilar. The mechanism of microsatellite instability is different in synchronous and metachronous colorectal cancer. *J Gastroint Surg* 2005; 9: 329-35.
14. Brueckl WM, Limmert T, Brabletz T, Guenther K, Jung A, Hermann K, Wiest GH, Kirchner T, Hoenberger W, Hahn EG, Wein A. Mismatch repair deficiency in sporadic synchronous colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 4727-32.
15. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 38-43.
16. Zhang CH, He YL, Zhan WH, Cai SR, Huang MJ, Wang JP, Peng JJ. Clinical analysis of multiple primary carcinomas in colorectal cancer patients. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2005; 8: 38-40.
17. Norrie MW, Hawkins NJ, Todd AV, Meagher AP, O'Connor TW, Ward RL. The role of hMLH1 methylation in the development of synchronous sporadic colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 674-80.
18. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R. Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1192-200.
19. Capra F, Scintu F, Zorcolo L, Marongiu L, Casula G. Synchronous colorectal and renal carcinomas. Is it a definite clinical entity? *Chir Ital* 2003; 55: 903-6.
20. Yano T, Sano Y, Iwasaki J, Fu Ki, Yoshino T, Kato S, Mera K, Ochiai A, Fujii T, Yoshida S. Distribution and prevalence of colorectal hyperplastic polyps using magnifying pan-mucosal chromoendoscopy and its relationship with synchronous colorectal cancer: prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1572-7.
21. McGarrity TJ, Bhatti AM, Peters DJ, Peiffer LP, Kumar A, Inverso N. Synchronous proximal polyps and cancer in patients with polyps detected at sigmoidoscopy: results of a single, rural-based sigmoidoscopy clinic. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 309-16.
22. Lucci S, Mascagni D, Rivolta R, Arcieri S, Candioli S, Manigrasso A, Papetti MT, Cerutti L, Torretta A, Di Matteo FM, Zaccagnino P. Synchronous and metachronous colorectal cancers: a case series contribution. *G Chir* 1999; 20: 461-9.
23. Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Muranaka T, Takeshita M, Watanabe J, Yoshida K, Sugimachi K. Distribution of synchronous and metachronous multiple colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 443-6.
24. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Internal Med* 2003; 18: 128-37.
25. Erdem L, Akbayir N, Yildirim S, Koksall HM, Yenice N, Gultekin OS, Sakiz D, Peker O. Predictive value of morphologic characteristics in rectosigmoid adenomatous polyps for the probability of synchronous polyps or cancer in the proximal colon. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 207-211.

26. Diaconu C, Dogaru C, Scripcariu V, Stoian M, Dragomir C, Russu I, Pandrea V, Zugun F, Carasievici E, Mihailovici MS. Synchronous colonic cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2002; 97: 351-5.
27. 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; 8: 162-7
28. Wang HZ, Huang XF, Wang Y, Ji JF, Gu J. Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2136-9.
29. Villalba Ferre F, Bernal Sprekelsen JC, Fuster Diana CA, Asensi Perez J, Vasquez Prado A, Garcia Coret MJ, Puchades Gil F, Trullenque Peris R. Multiple colon tumors. Diagnosis and follow-up of 450 patients with colorectal carcinoma. *Rev Enferm Dig* 1997; 89: 759-63, 765-9.
30. Nikoloudis N, Saliangas K, Economou A, Andreadis E, Siminou S, Manna I, Georgakis K, Chrissidis T. Synchronous colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: S177-9.
31. Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto S, Hizut A, Orita K. Synchronous colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 409-12.
32. Mattar M, Frankel P, David D, Clarke KO, Chu DZ, Jiang C, Yen Y. Clinicopathologic significance of synchronous and metachronous adenomas in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 274-8.
33. Giardiello C, Angelone G, Iodice G, Finelli R, Cristiano S, Tramontano G, Serrantonio G. Diagnosis, therapy and follow-up in synchronous colorectal cancer of the colon. *G. Chir* 2001; 22: 122-4.
34. Lauter DM, Lau ST, Lanzafame K. Combined laparoscopic-assisted right hemicolectomy and low anterior resection for synchronous colorectal carcinomas. *Surg Endosc* 2003; 17: 1498.
35. Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, Papapolychronidias K, Paramythiotis D, Fodiatis P, Berovalis P, Harlaftis N. Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: S97-S100.