



Incontri
di aggiornamento
del Dipartimento
Oncologico

Responsabile Scientifico:
Dott.ssa Stefania Gori

11 ottobre - 18 ottobre
5 novembre - 16 novembre
24 novembre - 29 novembre
7 dicembre - 13 dicembre
2016

SEDE: Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria"
Via Don Angelo Sempereboni, 5 - 37024 Negrar (Verona)



PAZIENTE CON CARCINOMA DEL COLON - RETTO E METASTASI EPATICHE SINCRONE

18 Ottobre 2016

Dott.ssa Elisa Bertocchi

Metastasi epatiche sincrone da cancro del colon retto

Diagnosi simultanea di cancro del colon – retto e metastasi epatiche nel 25 % dei casi

Le resezione chirurgica radicale (R0) rappresenta l'unica chance di cura con sopravvivenza a 5 anni tra il 25 % ed il 58 %

Successo della chirurgia resettiva per metastasi da carcinoma colo-rettale varia in funzione di elementi legati al tumore primitivo e di elementi legati alle metastasi stesse

Metastasi epatiche sincrone da cancro del colon retto

Al fine di standardizzare ed ottimizzare la terapia in base alla diffusione del processo neoplastico intraepatico, diverse classificazioni si sono poste l'obiettivo di identificare **gruppi di pazienti omogenei per caratteristiche e prognosi al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche**

FORTNER (1984)

- 1) PHR < 50%
- 2) PHR 55-80%
- 3) PHR > 80%

PHR=% *fegato sostituto* da metastasi

GENNARI (1984)

Prende in esame oltre alla percentuale di fegato sostituito da metastasi anche il **numero** delle lesioni, la loro **distribuzione**, la **funzionalità** epatica e la presenza di secondarismi in **altri organi o distretti**

FONG (1999)

La presenza di **linfonodi positivi** alla resezione del tumore primitivo, **un intervallo libero da malattia** inferiore ai 12 mesi, un **numero di CLM** superiore ad 1, il **diametro del tumore** epatico maggiore di 5 cm, il **CEA preoperatorio** superiore ai 200 ng/ml

Resezione simultanea o differita?

Negli anni '90 numerosi studi hanno dimostrato nelle resezioni simultanee mortalità e morbidità più elevate rispetto alle resezioni differite

Nel nuovo millennio sempre più lavori dimostrano identiche sopravvivenza, mortalità e morbidità tra i 2 tipi di procedure

- Cady B et al. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18:399-406.
- Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg* 1993;80:274-6.
- Lambert LA et al. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000;135:473-80.
- Bismuth H et al. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1988;149(Suppl):144-9.
- Scheele J et al. Resection of colorectal metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- Belghiti J. Synchronous and resectable hepatic metastases of colorectal cancer: should there be a minimum delay before hepatic resection? *Ann Chir* 1990;44:427-9.

- Tanaka K et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136:650-9.
- Martin R et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-41.
- Weber JC et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br Surg* 2003;90:956-62.
- Silberhumer et al. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surg* 2016; 160:67-73.
- Aslam E et al. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges. *HPB* 2014; 16:1117-1126
- Skype C Mayo et al. Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis. *J Am Coll Surg.* 2013; 216: 707-718.
- Chen J et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal disease* 2011; 26:191-199.

Resezione differita: perché ?

"OLD" CONCEPT

- Minor morbilità e mortalità post-operatorie
- Miglior outcomes post-operatori a lungo termine
- Latenza di 2 – 6 mesi necessaria tra l'intervento di resezione sul cancro del colon-retto e quello resettivo sulle metastasi epatiche per poter permettere alle metastasi sub-cliniche di diventare evidenti

Resezione simultanea: perché ?

“NEW” CONCEPT

- Non differenze di morbidità e mortalità post-operatorie
- Non differenza in termini di tempi operatori e perdite ematiche intra-operatorie
- Non differenza sulla sopravvivenza e sulla ripresa di malattia a lungo e breve termine
- Minor tempo di ospedalizzazione
- Calo della spesa sanitaria
- Calo della morbidità associata al secondo intervento chirurgico

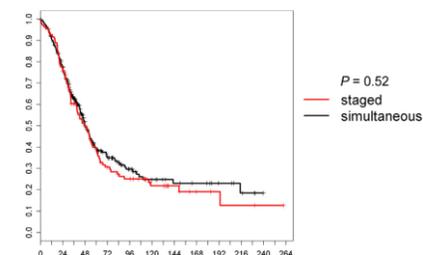


Fig 2. Overall survival according to treatment strategy. X-axis represents survival in months. Y-axis represents survival percentages. Staged, Staged resected patients (N = 109); Simultaneous, simultaneously resected patients (N = 320). (Color version of this figure is available online.)

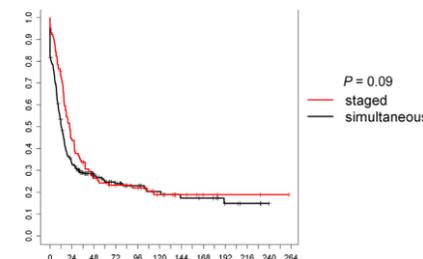


Fig 3. Disease-free survival according to treatment strategy. X-axis represents survival in months. Y-axis represents survival percentages. Staged, Staged resected patients (n = 109); Simultaneous, simultaneously resected patients (n = 320). (Color version of this figure is available online.)

Resezione simultanea: perché ?

"NEW" CONCEPT

- Un approccio chirurgico aggressivo sembra migliorare la prognosi a lungo termine
- L'osservazione del comportamento biologico delle metastasi epatiche resecabili è un concetto non universalmente accettato
- In caso di chirurgia resettiva colo-rettale complicata potrebbe verificarsi un ritardo eccessivo nell'inizio della chemioterapia ed un rischio di progressione della malattia

Chemioterapia neo-adiuvante

- Chemioterapia primaria

Utilizzata prima della chirurgia in pazienti tecnicamente resecabili

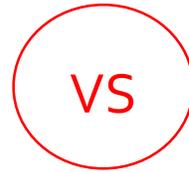
- Chemioterapia di induzione

Utilizzata a scopo cito-riduttivo per rendere operabile un paziente prima inoperabile

“Disappearing” metastases

Completa scomparsa delle metastasi epatiche alle metodiche imaging quali TC, RMN e PET

RISPOSTA
RADIOLOGICA
COMPLETA



RISPOSTA
PATOLOGICA
COMPLETA

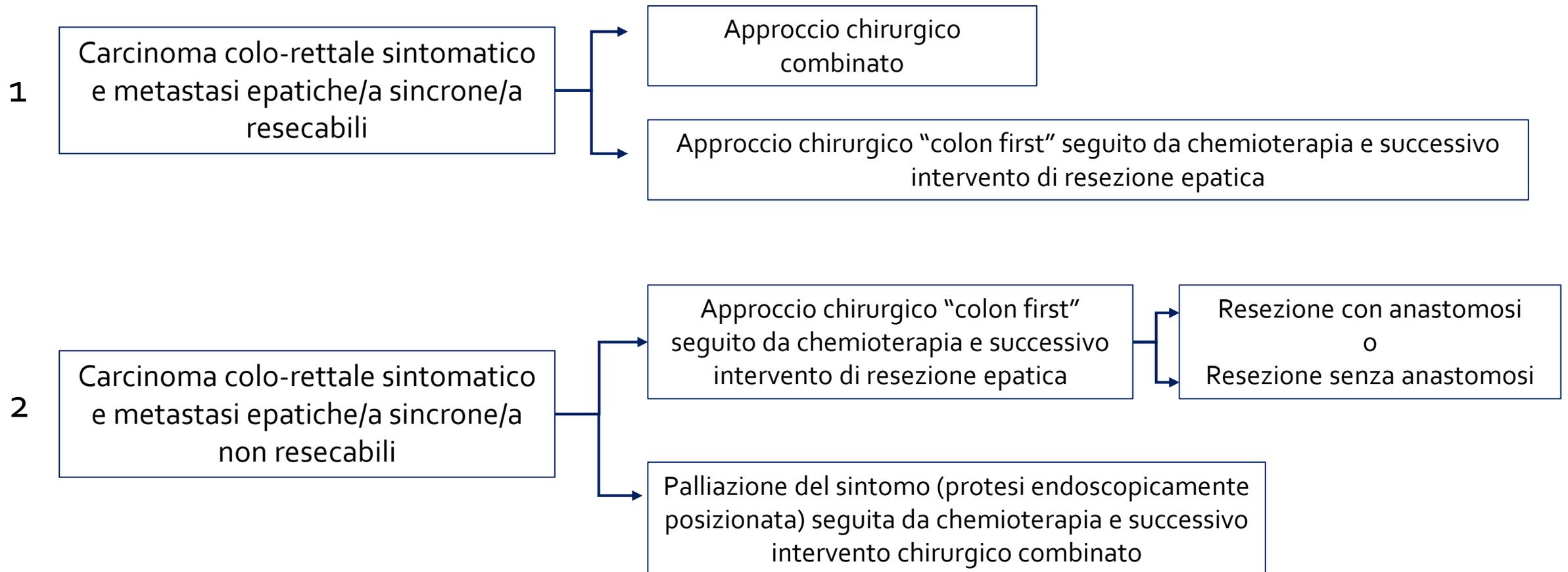
Chemioterapia neoadiuvante può indurre risposta radiologica nel 65% dei pazienti

Nel 37 % dei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante si verifica il fenomeno del “disappearing liver metastases”

Residuo locale di malattia viene ritrovato nelle sedi delle “missing” metastasi nel 11 – 67 % dei casi e residuo microscopico di malattia nel 80 % dei casi in corso di successivo intervento chirurgico

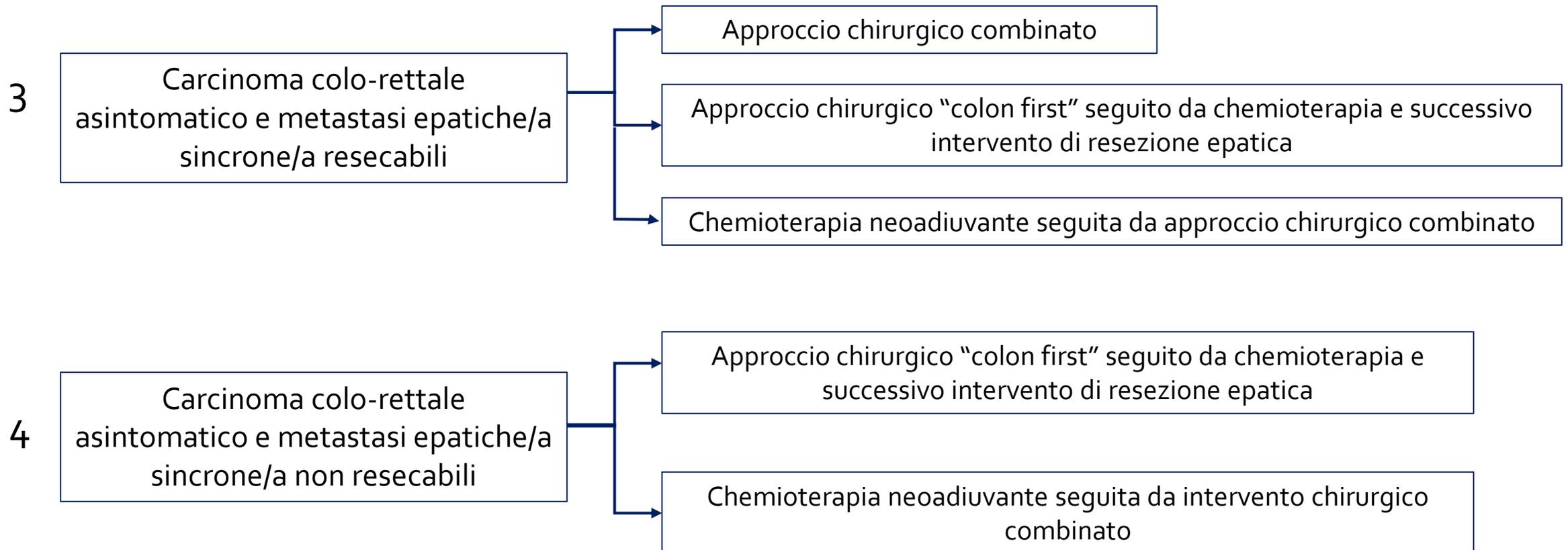
Resezione simultanea o differita?

In base alla sintomatologia d'esordio del tumore primitivo ed alla resecabilità delle metastasi epatiche sincrone:



Resezione simultanea o differita?

In base alla sintomatologia d'esordio del tumore primitivo ed alla resecabilità delle metastasi epatiche sincrone:



Resezione simultanea o differita?

In base alla sintomatologia d'esordio del tumore primitivo ed alla resecabilità delle metastasi epatiche sincrone:

1

**Carcinoma colo-rettale
sintomatico e metastasi
epatiche/a sincrone/a resecabili**

Approccio chirurgico
combinato

Approccio chirurgico "colon first" seguito da chemioterapia e successivo
intervento di resezione epatica

Caso clinico 1

Carcinoma colo-rettale sintomatico e metastasi epatiche/a sincrone/a resecabili

Paziente femmina di 65 anni

In anamnesi medica non comorbidità di rilievo

Anamnesi chirurgica muta

Anamnesi familiare negativa per neoplasie del colon - retto

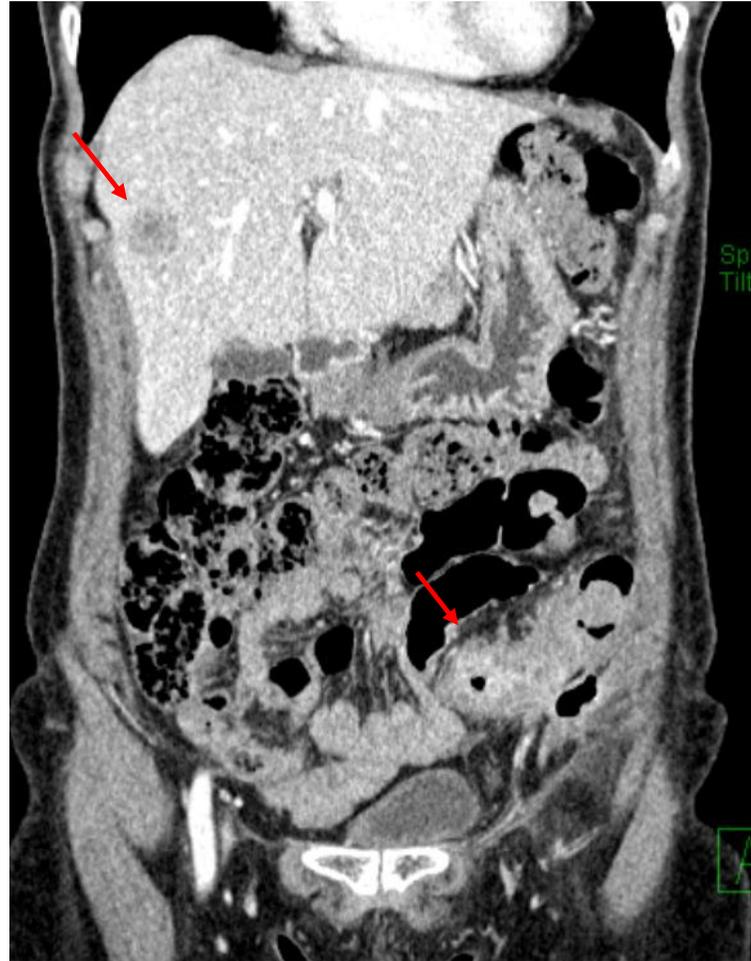
Per addominalgia aspecifica la paziente eseguiva **pancolonscopia** con riscontro **a 45 cm dal margine anale** di **neoformazione ulcerata a manicotto stenosante** e non valicabile con gli strumenti endoscopici.



All'esame istologico su biopsia: frammenti di adenocarcinoma.

Caso clinico 1

Alla **TC stadiazione** conferma in corrispondenza del **colon discendente** di **manicotto solido di stenosi neoplastica** coinvolgente a tutto spessore la parete intestinale con fini digitazioni nel grasso periviscerale come da **infiltrazione loco-regionale** esteso cranio-caudalmente per 6 cm. In corrispondenza del lobo destro del fegato **al passaggio tra V e VII segmento** riconoscibile **lesione di 26 mm** con morfologia ovalare compatibile con **localizzazione secondaria**.



Caso clinico 1

Stadiazione completata con colon-TC senza riscontro di ulteriori reperti patologici ed ulteriore conferma della grossolana formazione espansiva solida stenosante di 6 cm a livello del tratto prossimale del sigma

Eseguita **valutazione multidisciplinare** con indicazione a **risoluzione chirurgica sincrona della neoplasia del sigma e della metastasi epatica** previa esecuzione di PET total body a confermare l'assenza di ulteriori lesioni neoplastiche

Alla PET conferma di patologico iperaccumulo del tracciante in corrispondenza del sigma distale e del passaggio tra V e VII segmento epatici

Caso clinico 1

La paziente è stata quindi sottoposta ad intervento chirurgico di **sola emicolectomia sinistra con tecnica video-assisita**:

In corso di intervento chirurgico:

- riscontro di neoplasia localmente avanzata infiltrante a tutto spessore la parete addominale e posteriormente il piano retroperitoneale con dubbio piano di clivaggio sui vasi iliaci esterni
- durante le manovre di dissezione apertura di cavità ascessuale purulenta in comunicazione con il colon
- incisione di servizio ombelico-pubica per meglio controllare la parte finale dell'isolamento della neoplasia dai vasi iliaci esterni
- contattato il consulente Oncologo e collegiale decisione a soprassedere alla metastasectomia epatica in considerazione del quadro localmente avanzato della neoplasia

Il decorso post-operatorio è stato complicato da emoperitoneo da dissecazione di aneurisma di un ramo retro-pancreatico dell'arteria splenica che ha richiesto un secondo intervento chirurgico in urgenza

Caso clinico 1

Esame istologico definitivo:

- Adenocarcinoma infiltrante del grosso intestino
- Grado di differenziazione: moderatamente differenziato (G2)
- **Livello di infiltrazione: parete a tutto spessore ed il tessuto adiposo periviscerale con estensione alla sierosa**
- Fronte di avanzamento: infiltrativo
- Infiltrato linfocitario peritumorale: marcato, di tipo ascessuale
- Budding tumorale: basso grado (0 - 9 focolai a 20 x)
- Invasioni vascolari: non evidenti
- Invasioni perineurali: non evidenti
- Margini di resezione chirurgica prossimali e distali: indenni
- Linfonodi esenti da metastasi
- **Muscolo scheletrico comprendente reazione infiammatoria di tipo ascessuale, esente da localizzazione neoplastica**
- **Tessuto circostante l'arteria iliaca esterna e frammento di omento esenti da metastasi**

Caso clinico 1

Indagini di biologia molecolare:

- Mutazione nell'esone 13 del gene KRAS
- Mutazione gene NRAS: negativo
- Mutazione gene BRAF: negativo

pT₄NoM₁ - KRAS mutato

Caso clinico 1

Rivalutazione PET-TC con fdg con conferma di area di patologico iperaccumolo del tracciante al passaggio SV – SVII aumentata di dimensioni e per gradiente (3.8 cm, SUV max: 23).

Eseguiti 4 cicli di chemioterapia con Capecitabine + Oxaliplatino sec. schema XELOX

Rivalutazione PET-TC con fdg con conferma dell'area di patologico iperaccumolo al passaggio V e VII segmento epatici che appare invariata per metabolismo e dimensioni (circa 3 x 4 cm, SUV max: 18)

Paziente in programma per eseguire metastasectomia chirurgica

Caso clinico 1

DISCUSSIONE

- Valutazione dell'infiltrazione loco-regionale della neoplasia primitiva del sigma all'imaging pre-operatorio
- Alla luce dell'esame istologico definitivo negativo per infiltrazione loco-regionale dei tessuti limitrofi alla neoplasia: quali vantaggi poteva dare la metastasectomia epatica sincrona?
- Complicanze post-operatoria che ha determinato ritardo nell'inizio della chemioterapia

Caso clinico 2

Carcinoma colo-rettale sintomatico e metastasi epatiche/a sincrone/a resecabili

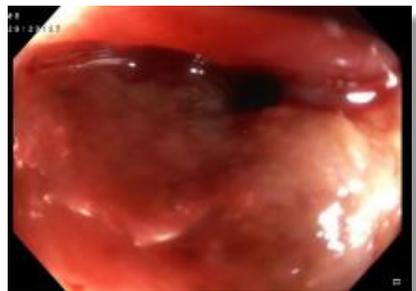
Paziente maschio di 39 anni

In anamnesi medica non comorbidità di rilievo

Anamnesi chirurgica muta

Anamnesi familiare negativa per neoplasie del colon - retto

Per rettorragia e comparsa di alvo alterno da alcuni mesi il paziente ha eseguito **pancolonscopia** con riscontro di **neoformazione stenosante a manicotto a 15 cm dal margine anale**



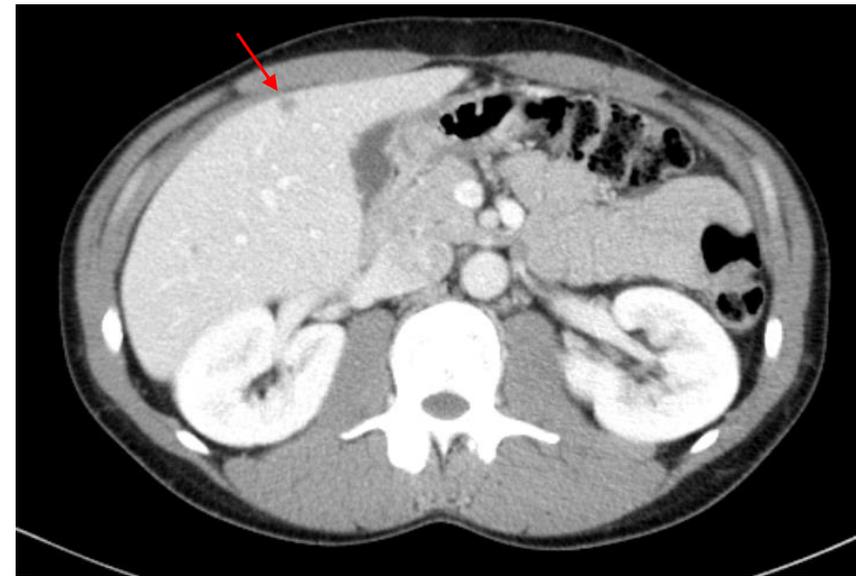
All'esame istologico su biopsia: frammenti di adenocarcinoma.

Analisi immunoistochimica: CK7 negativo; CK20 focale positività; CDX2: positivo

Caso clinico 2

Eseguiti TC stadiazione e RMN pelvi

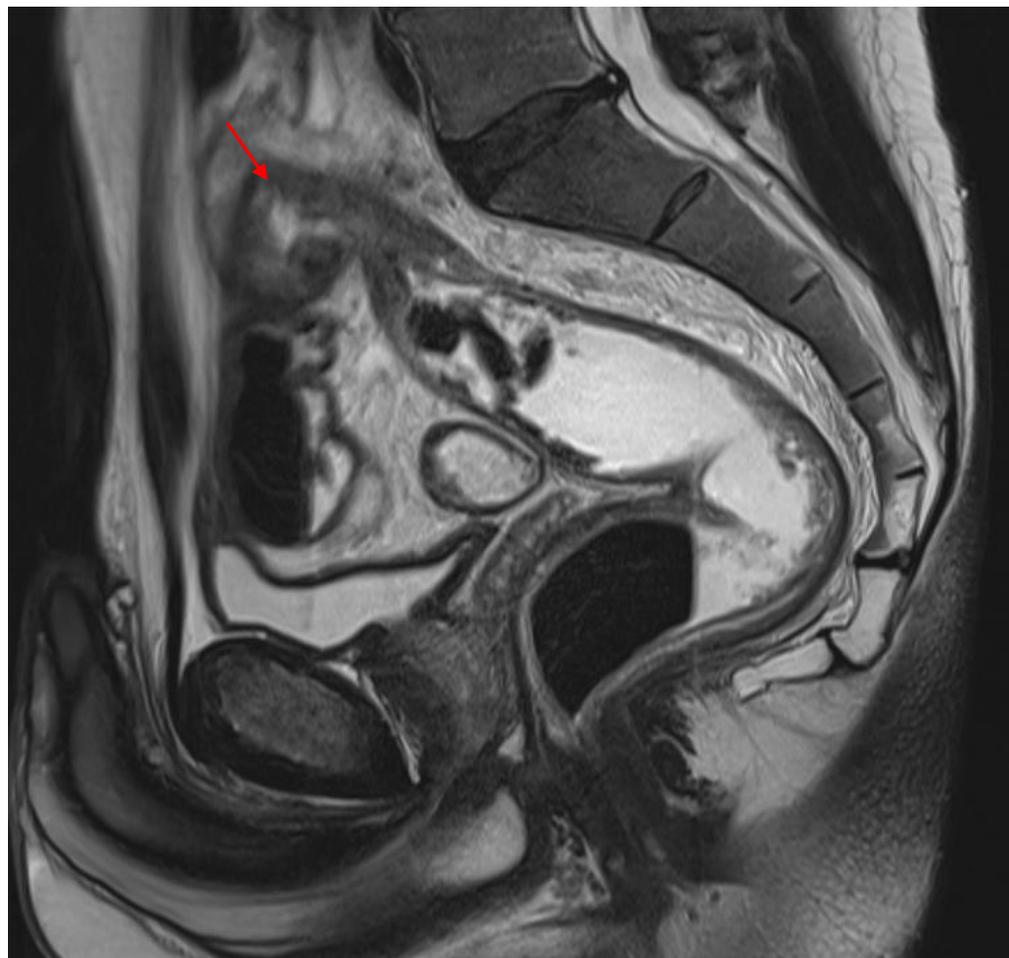
Alla **TC stadiazione** conferma della presenza di formazione espansiva solida stenosante estesa per 5 cm a livello del sigma distale determinante marcata riduzione del lume intestinale. Al **lobo sinistro del fegato** riconoscibile **formazione ipodensa a margini netti di circa 8 mm ed altra minuta formazione ipodensa di circa 5 mm al V segmento** entrambe sospette per lesioni secondarie.



Caso clinico 2

Eseguiti TC stadiazione e RMN pelvi

Alla **RMN pelvi** conferma di manicotto di stenosi neoplastica in corrispondenza del sigma all'altezza del promontorio sacrale estesa in senso cranio-caudale per circa 5 cm. Nella sua crescita radiale la lesione **coinvolge a tutto spessore la parete intestinale con fini spiculature nel grasso periviscerale come da infiltrazione loco-regionale senza evidenti adenopatie in sede pelvica ed in regione inguinale.**

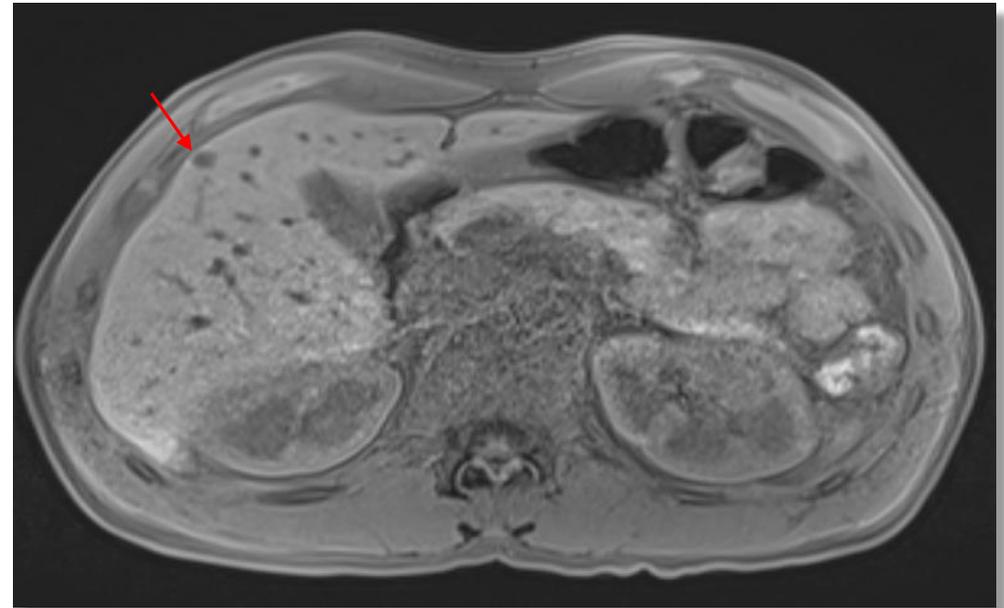
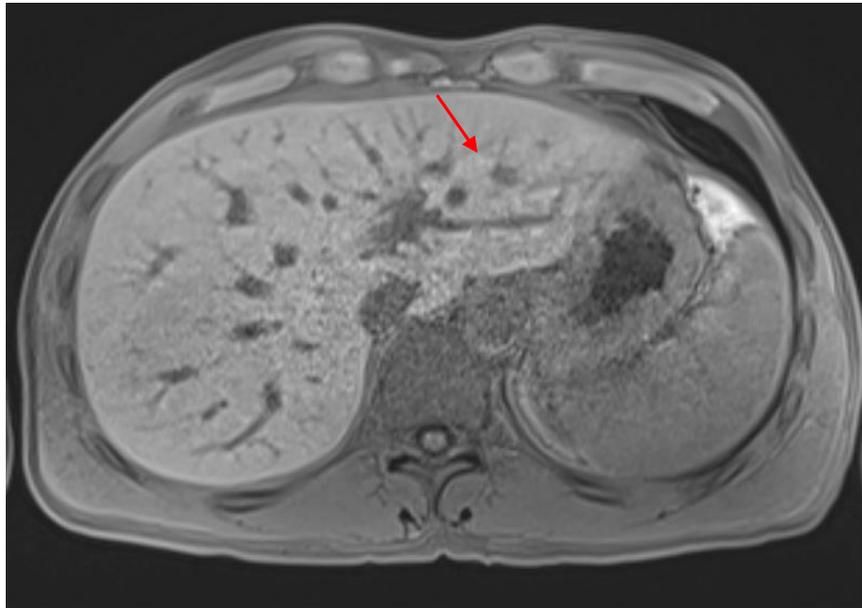


Caso clinico 2

Eseguita **colangio RMN con mdc** a completamento diagnostico delle lesioni epatiche sospette

Intensità parenchimale disomogenea in rapporto alla presenza di alcune alterazioni focali:

- all'VIII segmento alterazione focale del segnale con pattern di impregnazione progressivo dopo somministrazione di mdc compatibile con lesione a carattere angiomatico (12 mm)
- a carico del **lobo di sinistra ed al V segmento** alterazioni focali dell'intensità rispettivamente di **12 mm e di 7 mm** compatibili con **lesioni a carattere secondario**



Caso clinico 2

Eseguito esame citologico per agoaspirazione per via eco-guidata sulla lesione di 12 mm sospetta al lobo sinistro del fegato risultato positivo per localizzazione epatica di carcinoma compatibile con l'origine colica

Dopo **discussione multidisciplinare** il paziente è stato inviato **ad intervento chirurgico combinato** di resezione del tumore primitivo del sigma e delle metastasi epatiche previa esecuzione intraoperatoria di ecografia epatica a conferma delle singole lesioni descritte dall'imaging preoperatorio

Caso clinico 2

DISCUSSIONE

- Resezione sincrona delle metastasi epatiche e del tumore primitivo del sigma
- Resezione della neoplasia primitiva del sigma, successiva chemioterapia e "staged resection" delle metastasi epatiche dopo ri-stadiazione

Conclusioni



Il corretto timing di resezione del tumore primitivo del colon-retto e delle metastasi epatiche sincrone deve ancora essere ben definito e standardizzato

La resezione simultanea del tumore primitivo del colon-retto e delle metastasi epatiche in pazienti correttamente selezionati risulta essere procedura sicura ed efficace

Il **trattamento** deve essere **specifico per ogni singolo paziente** prendendo in considerazione sintomi, sede ed estensione della malattia, comorbidità e performance status del paziente

