

Neoplasia Colo-Rectal Metastizada *ad initium*

Um Problema no nosso Hospital

Gonçalo Atalaia
Marta Vaz Batista
Tiago Tomás

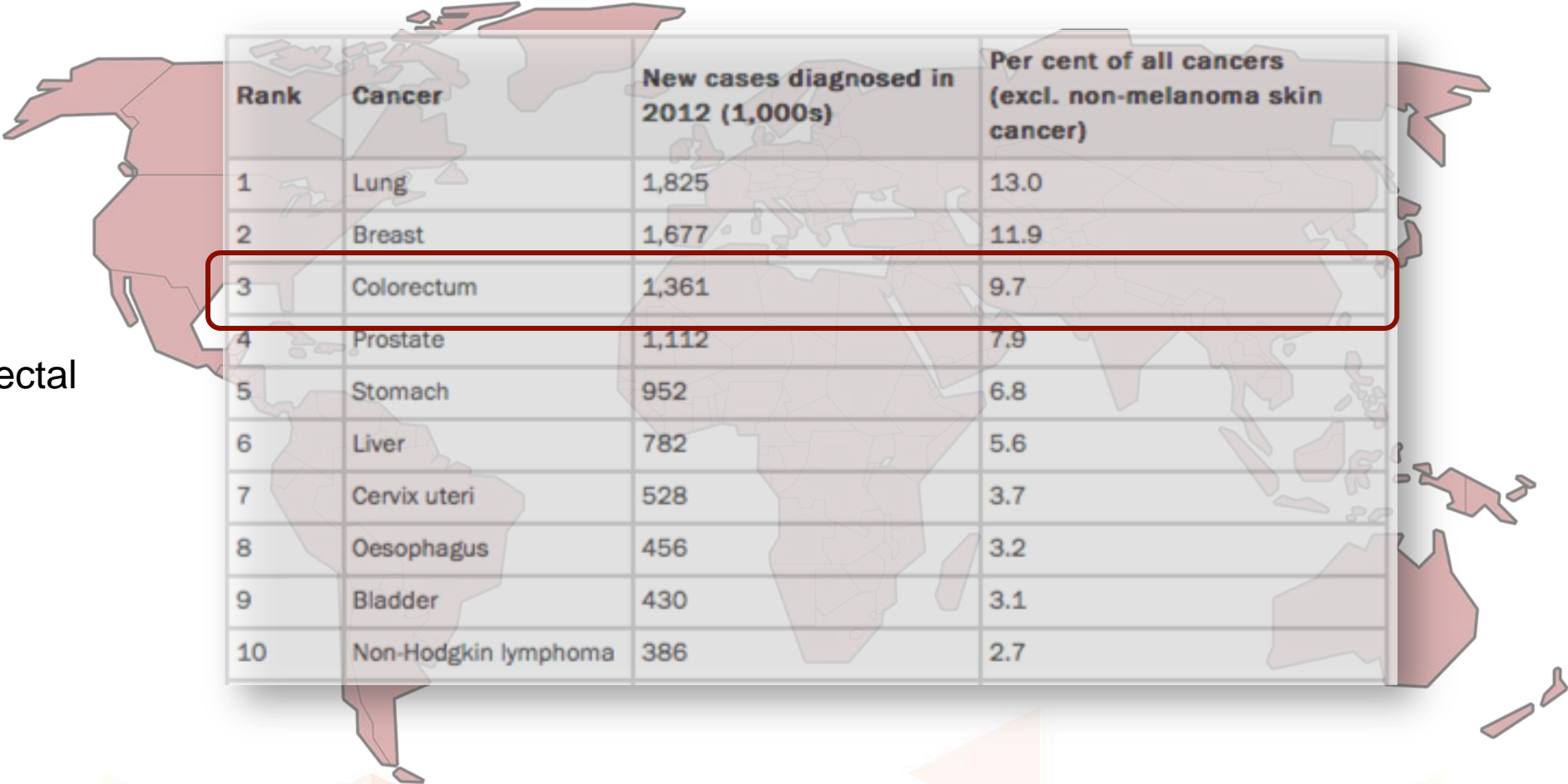
Diretora de Serviço : Dra. Teresa Fiuza

27 de Abril de 2017



Epidemiologia

Cancro ColoRectal



Rank	Cancer	New cases diagnosed in 2012 (1,000s)	Per cent of all cancers (excl. non-melanoma skin cancer)
1	Lung	1,825	13.0
2	Breast	1,677	11.9
3	Colorectum	1,361	9.7
4	Prostate	1,112	7.9
5	Stomach	952	6.8
6	Liver	782	5.6
7	Cervix uteri	528	3.7
8	Oesophagus	456	3.2
9	Bladder	430	3.1
10	Non-Hodgkin lymphoma	386	2.7

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>



Epidemiologia

Cancro ColoRectal



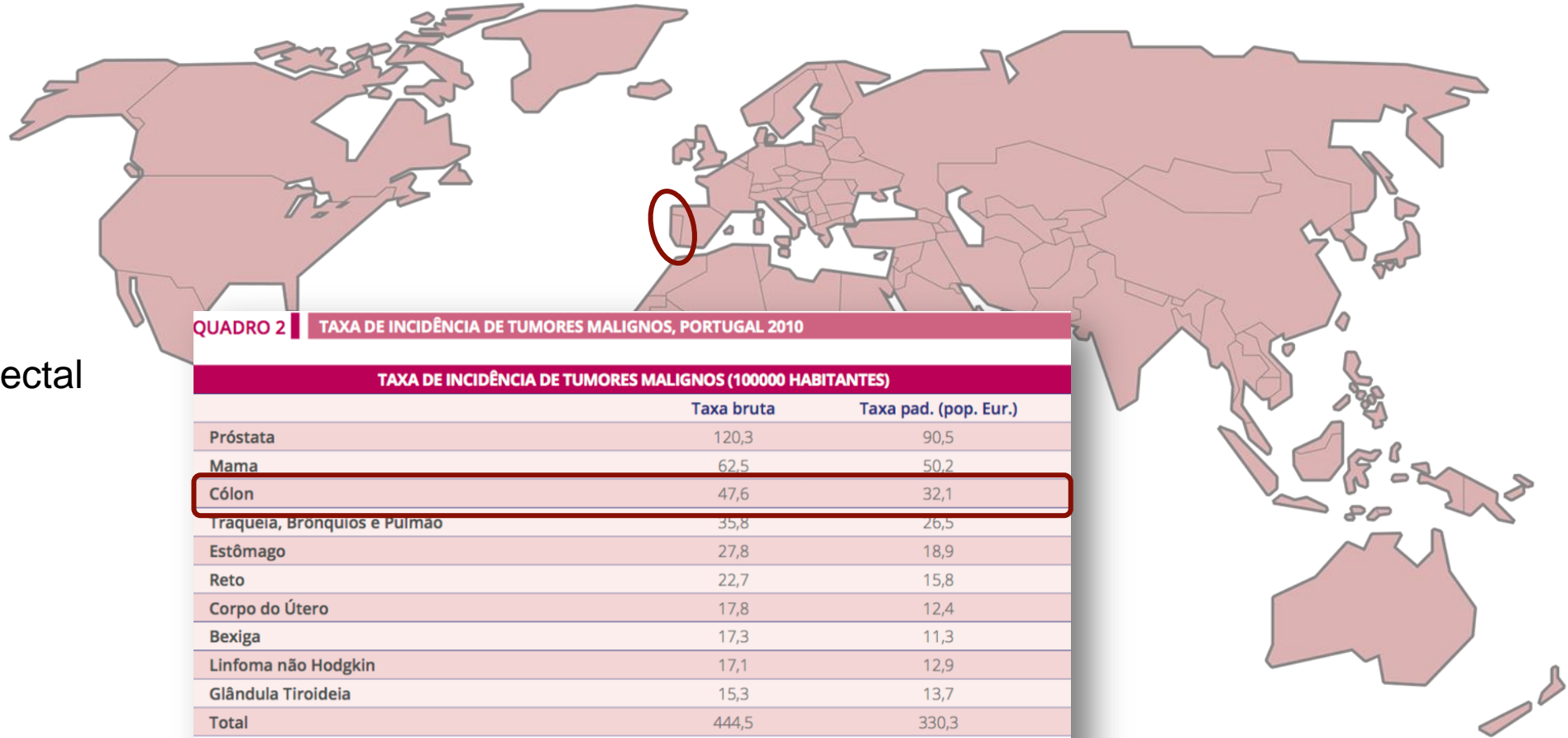
2ª tumor mais diagnosticado na Europa

Van Cutsem *et al.*, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1836-1422, 2016



Epidemiologia

Cancro ColoRectal

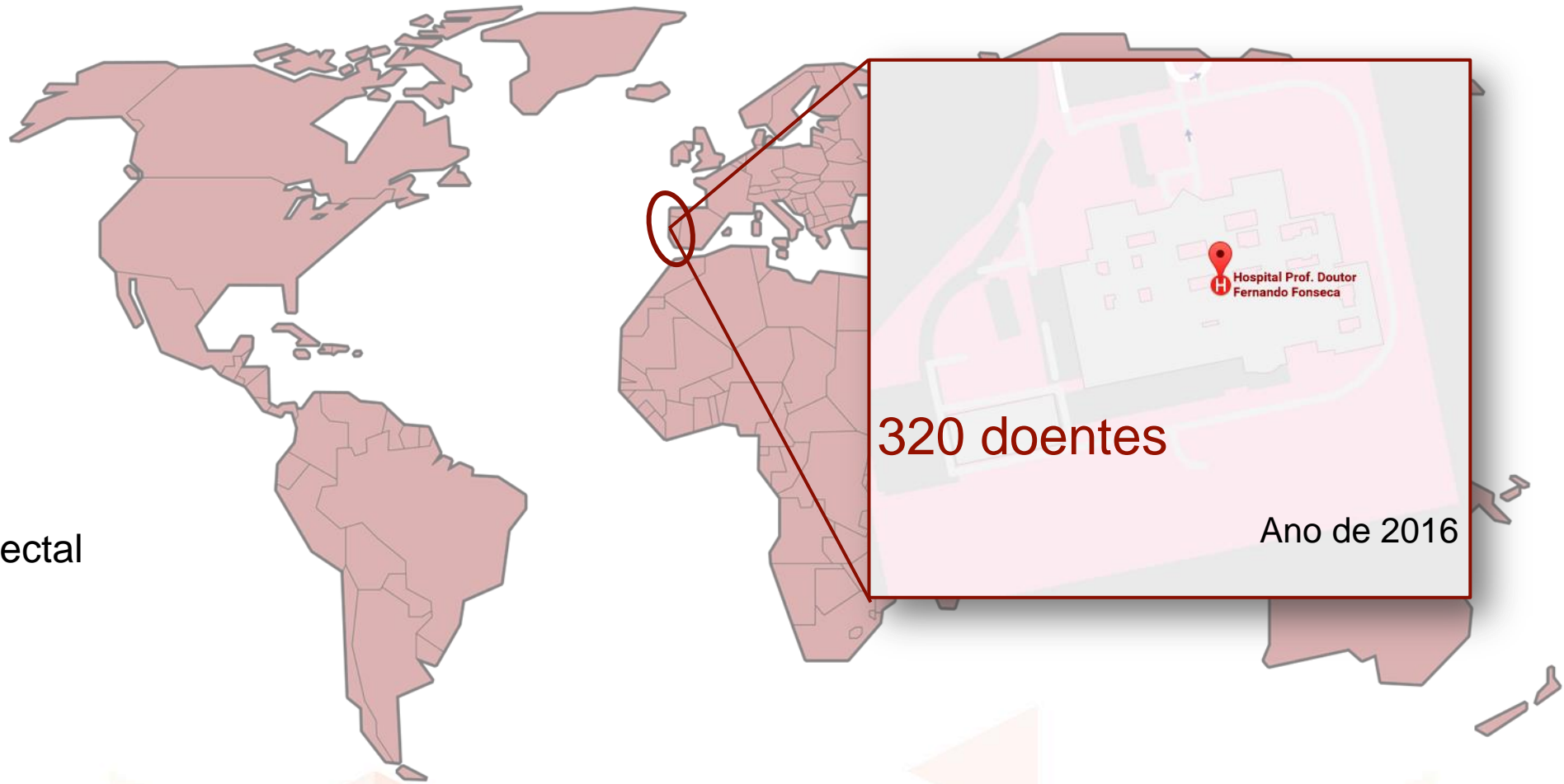


Fonte: ROENO, RON 2010



Epidemiologia

Cancro ColoRectal



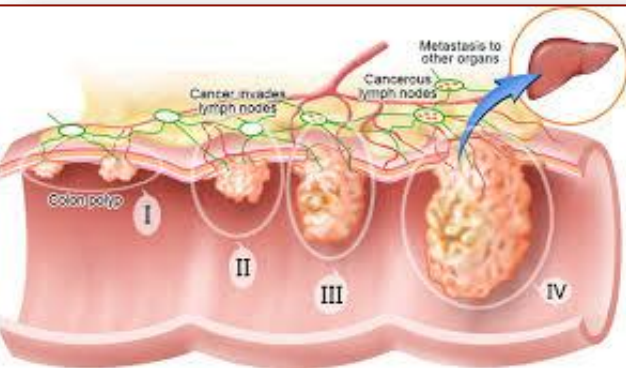
320 doentes

Ano de 2016



Epidemiologia

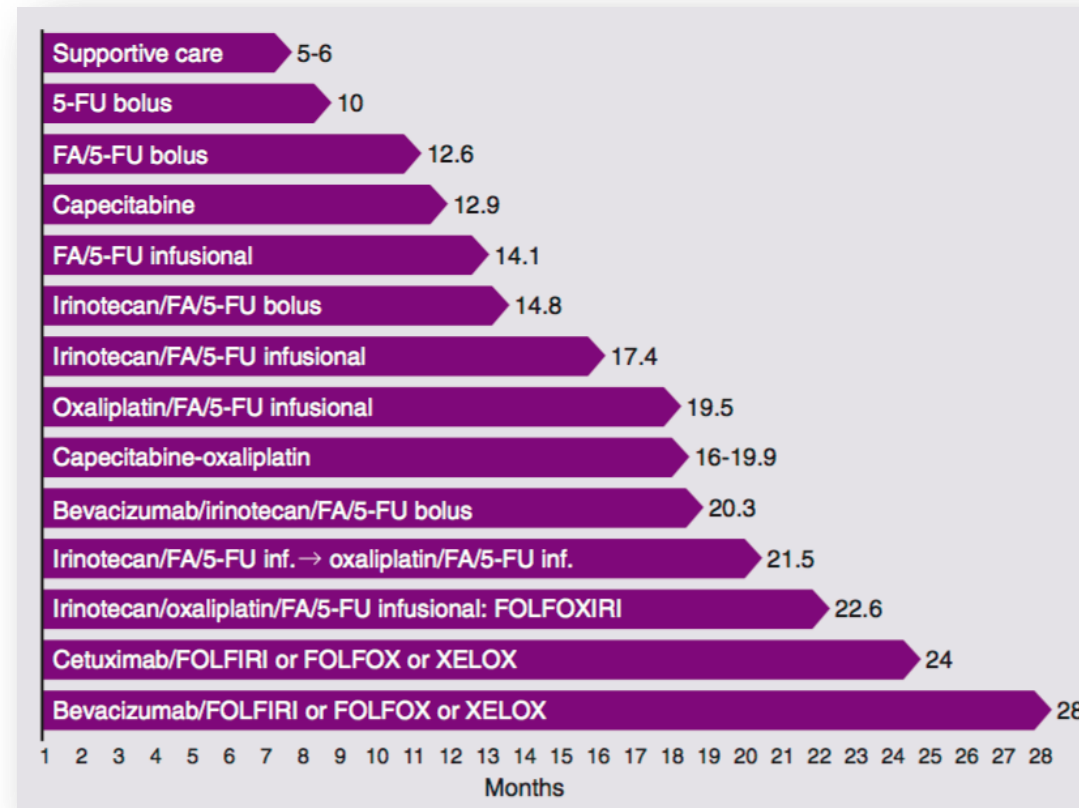
Cancro ColoRectal Metastizado



40 doentes com metastização
ad initium

Ano de 2016

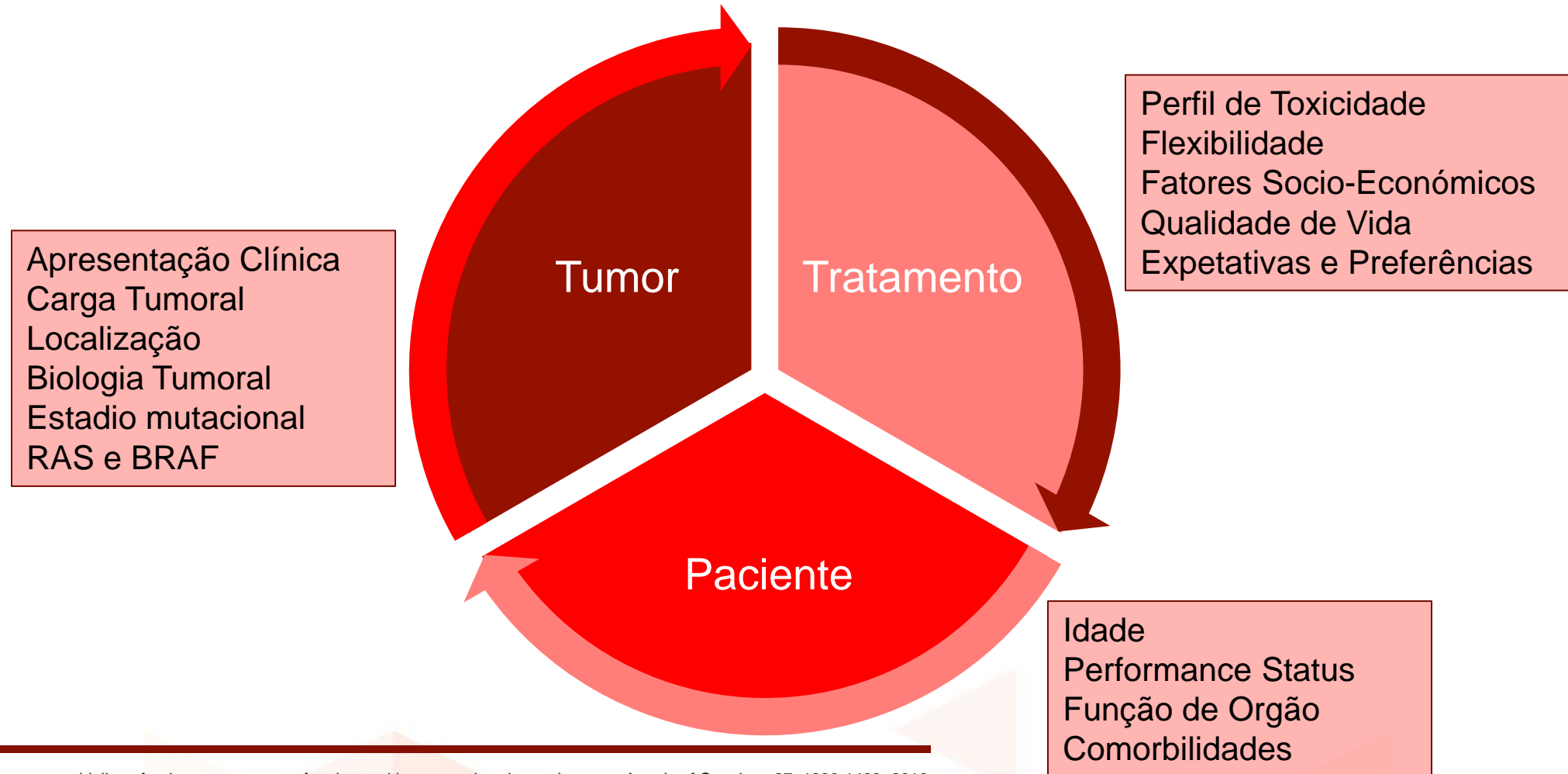
Abordagem Terapêutica



Evolução da mediana de sobrevivência global pela integração de novos agentes citotóxicos e biológicos no tratamento do cancro coloretal metastático



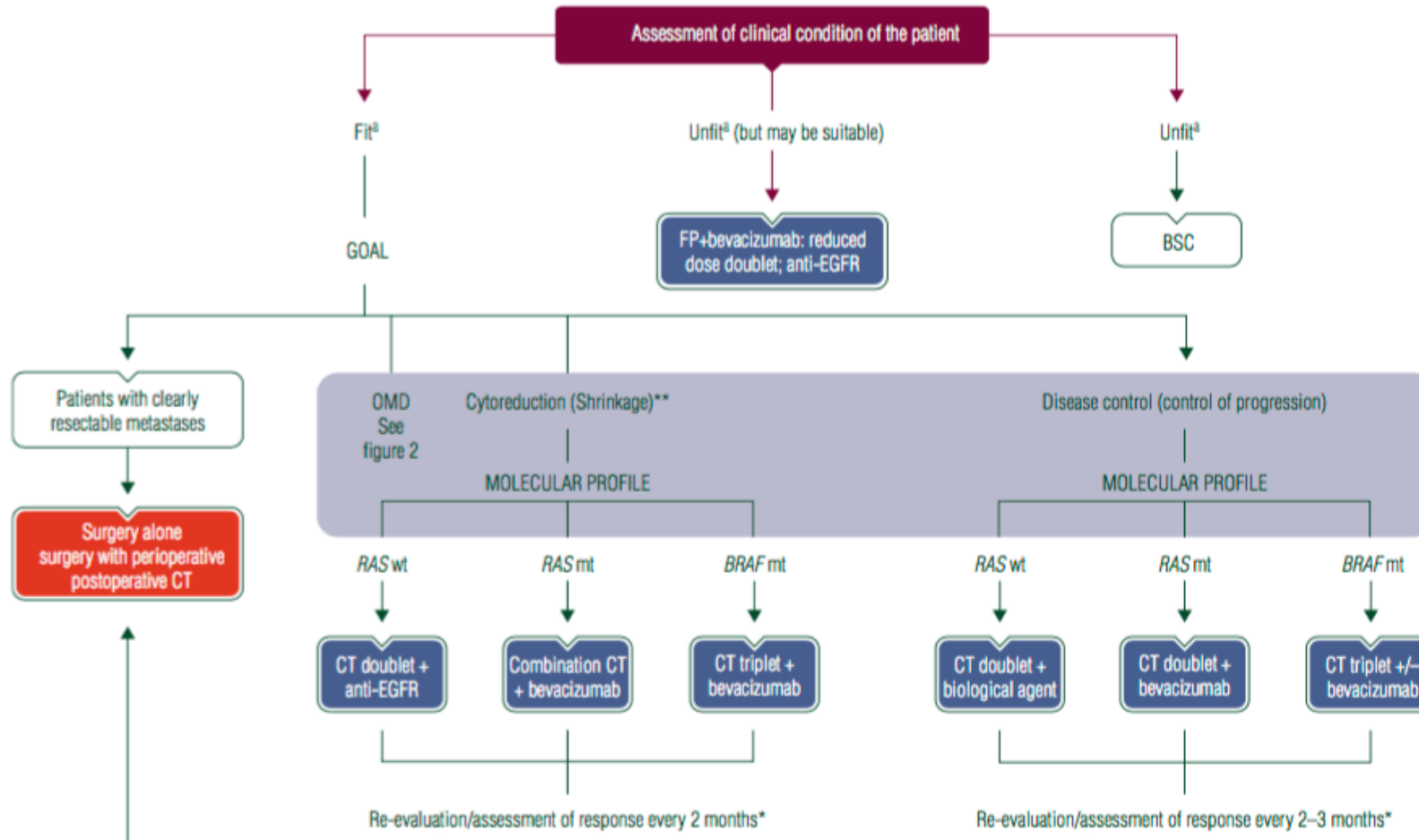
Abordagem Terapêutica



Van Cutsem *et al.*, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1836-1422, 2016



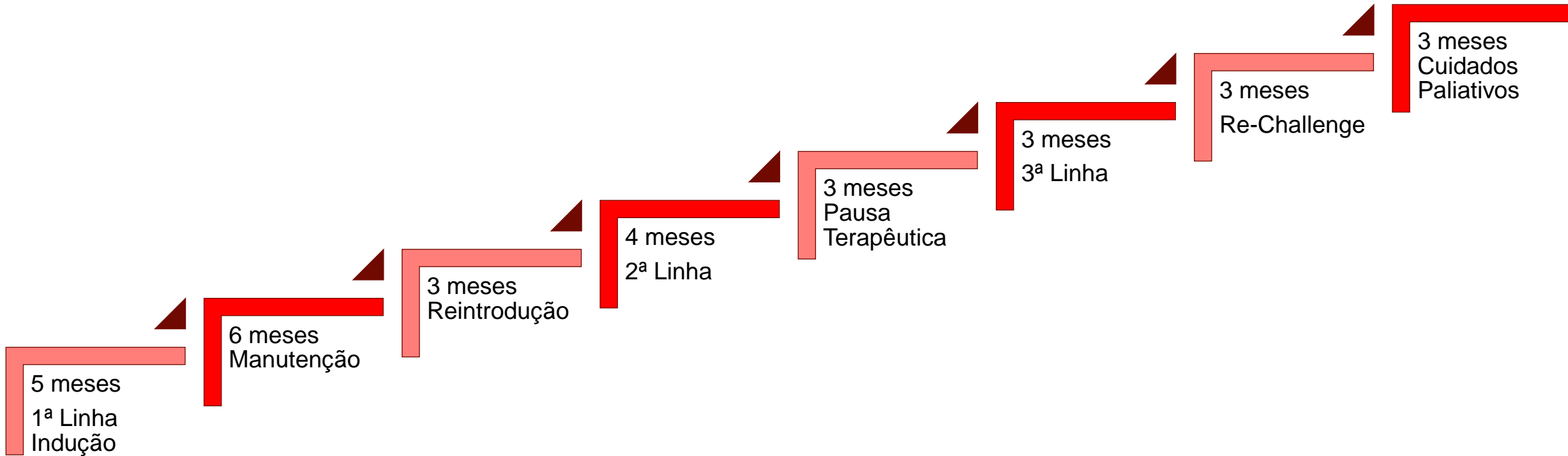
Abordagem Terapêutica



Van Cutsem *et al.*, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1836-1422, 2016



Abordagem Terapêutica



Van Cutsem *et al.*, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1836-1422, 2016



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Potential explanatory factors

Clinical

Embryologic / Physiologic

Epidemiologic

Environmental

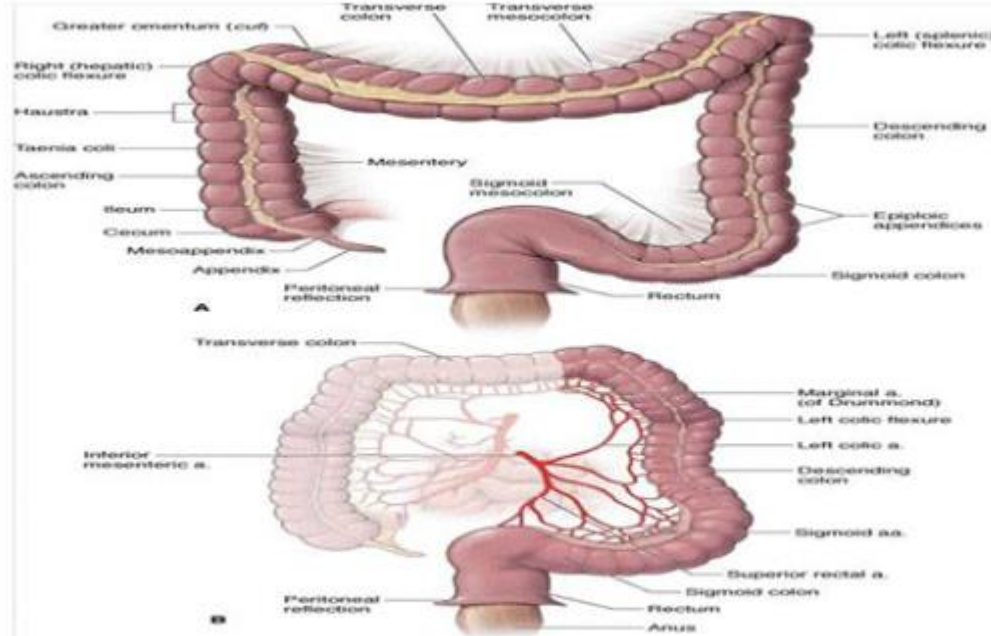
Molecular / Genetic

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Kimmie Ng, MD, MPH



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário



Source: Moore SA, Foreman KB, Albertine KH: The Big Picture: Basic Anatomy, www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Midgut vs Hindgut

Right-sided (proximal) colon cancer

- More common in women
- Microsatellite instability
- Derived from midgut
- CIMP+, BRAF mutation
- MAPK signaling, serrated pathway
- Mutagenic CYP450 metabolites
- HNPCC



Fat
Carbohydrate

Left-sided (distal) colon cancer

- More common in men
- Chromosomal instability
- Derived from hindgut
- APC, K-ras, DCC, p53 mutations
- EGFR signaling, Wnt signaling
- HER1, HER2 amplification
- FAP



Protein
Meat
Calcium

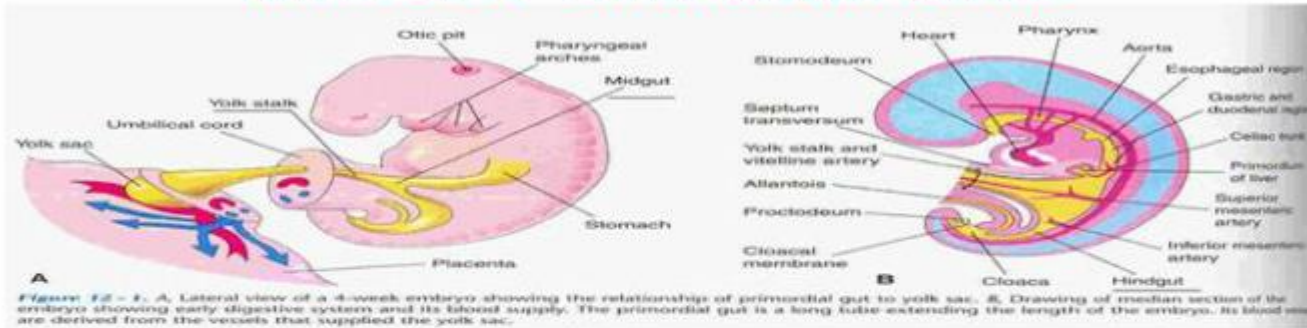
Summary of common clinical and molecular characteristics of right- and left-sided colon tumors and associations with dietary factors. CIMP = CpG island methylator phenotype; HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal cancer; APC = adenomatous polyposis coli; K-ras = Kirsten-ras; DCC = deleted in colorectal cancer; FAP = familial adenomatous polyposis.

World J Gastroenterol. May 7, 2015; 21(17): 5167-5175



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

MIDGUT Characteristics



Midgut

The derivatives of the midgut are:

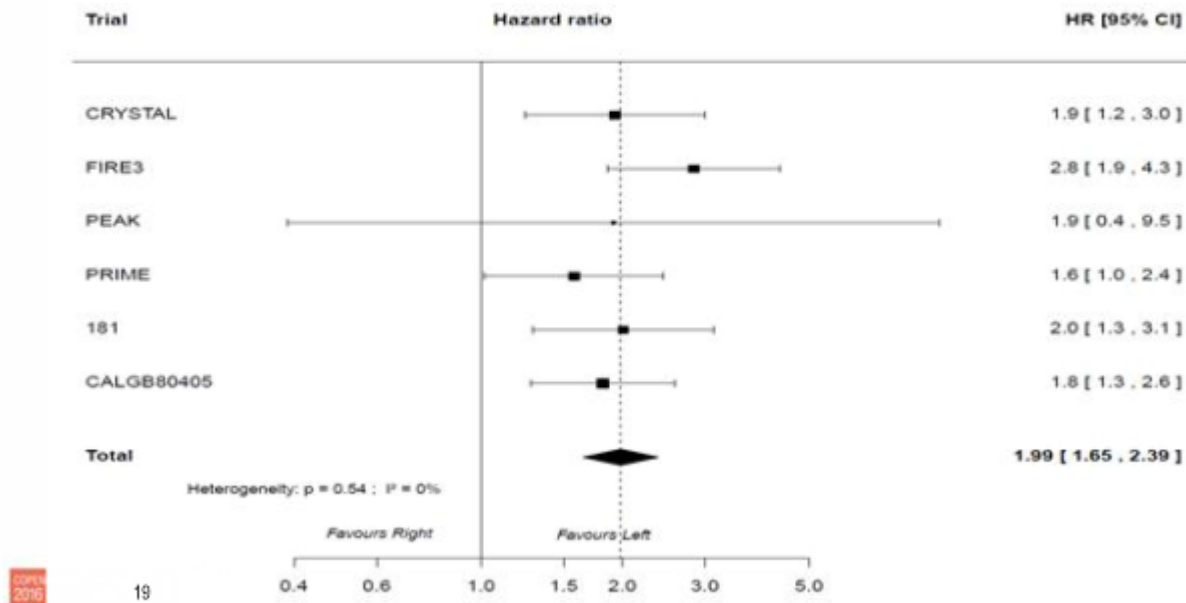
- The small intestine, including most of the duodenum (the part caudal to the major duodenal papilla).
- The cecum; appendix; ascending colon and the right half or two- third of the transverse colon.
- All these midgut derivatives are supplied by the superior mesenteric artery.



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário



Prognostic analysis: Overall survival



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

METODOLOGIA

Critérios inclusão

- > 18 anos
- Dg histológico e imagiológico de mCRC entre Jan 2010 e Dez 2014
- doença metastática síncrona
- início de terapêutica sistémica antineoplásica

Critérios exclusão

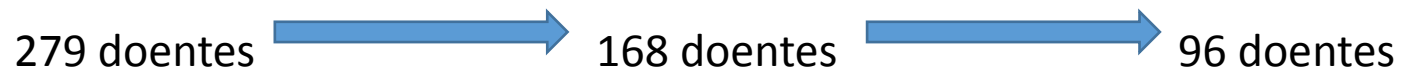
- < 18 anos
- segundo tumor activo
- doença metastática não síncrona
- perda de seguimento

Objectivo primário

- Sobrevivência global – Overall survival (OS)

Objectivo secundário

- Sobrevivência Livre de Progressão – Progression free survival (PFS)



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

ANÁLISE DEMOGRÁFICA

Localização do tumor primário, n (%)	
Esquerdo	63 (66%)
Direito	33 (34%)

Sexo, n (%)	M	F
	61 (63.5%)	35 (36.5%)

Idade, anos	
Média	64
Mediana	67

ECOG PS, n (%)	
0	43 (45%)
1	45 (47%)
2	7 (7%)
3	1 (1%)

92%

Local de metastização, n (%)	
Fígado + outro	43 (45%)
Fígado só	42 (44%)
Outro só	11 (11%)

Estado mutacional RAS, n (%)	
RAS Mutado	22 (23%)
RAS Wild Type	26 (27%)
N/A	48 (50%)

Recessão cirúrgica de metástase(s), n (%)	
Hepática	12 (13%)
Peritoneal	3 (3%)
N/A	81 (84%)



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

ANÁLISE DEMOGRÁFICA – LEFT VS RIGHT

	Esquerdo	Direito
Doentes, n (%)	63 (66%)	33 (34%)
ECOG PS, n (%)		
0	32 (51%)	11 (33%)
1	26 (41%)	19 (58%)
2	4 (6%)	3 (9%)
3	1 (2%)	0 (0%)
RAS Status, n (%)		
Mutado	13 (21%)	13 (39%)
Wild Type	16 (25%)	6 (18%)
N/A	34 (54%)	14 (43%)
Local de metastização, n (%)		
Fígado + outro	30 (48%)	13 (39%)
Fígado só	26 (41%)	16 (49%)
Outro só	7 (11%)	4 (12%)
Recessão cirúrgica de metástase(s), n (%)		
Hepática	7 (11%)	5 (15%)
Peritoneal	2 (3%)	1 (3%)
N/A	54 (86%)	27 (82%)
Mediana idade, anos	66	67



Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

ANÁLISE DEMOGRÁFICA – TERAPÊUTICA SISTÉMICA ANTINEOPLÁSICA

Terapêutica Sistémica Antineoplásica – 1ª linha e subsequentes

	1ª linha		2ª linha		3ª linha	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Direito	100%	0%	69,70%	30,30%	21,20%	78,80%
Esquerdo	100%	0%	46%	54%	22,20%	77,80%

Terapêutica Sistémica Antineoplásica – 1ª linha

	n	%
FOLFOX	45	46.9%
XELOX	12	12.5%
FOLFIRI	7	7.2%
XELIRI	4	4.2%
FOLFOX + Cetuximab	6	6.3%
FOLFIRI + Cetuximab	1	1,00%
FOLFIRINOX	6	6.3%
FUFOL	6	6.3%
Capecitabina	9	9.3%
Total	96	100%

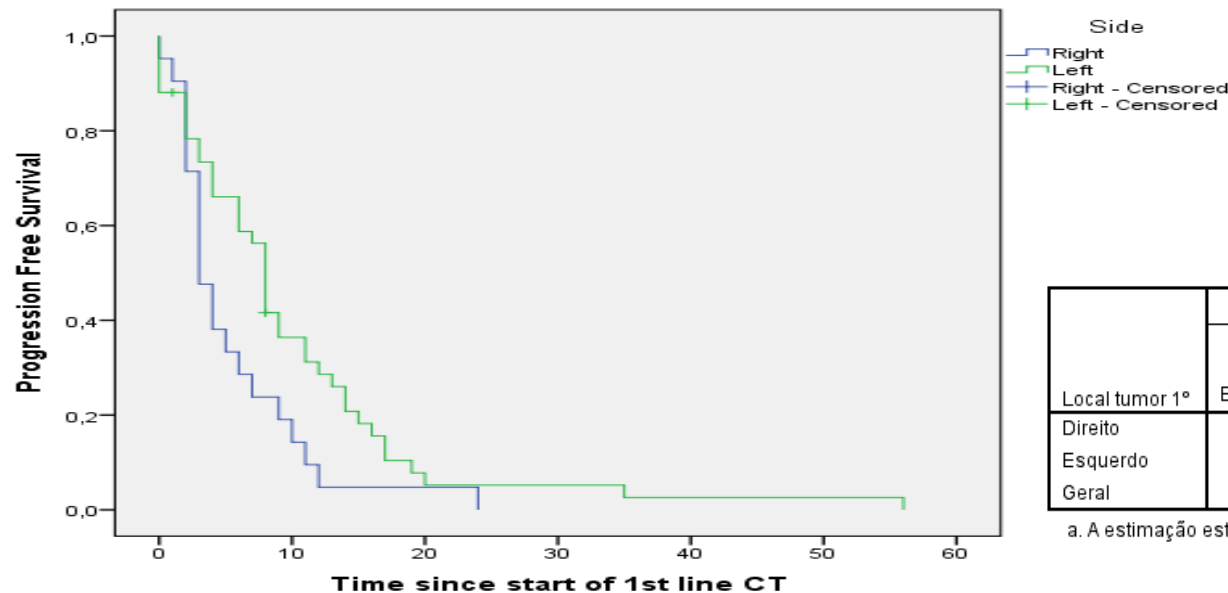


Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO (PFS) – LEFT VS RIGHT

PFS – 1st line of CT



PFS

- Right - median 3 m (CI 95% 1,7-4,3)
- Left - median 8 m (CI 95% 7-9)
- $p=0,05$
- HR: 1,74 (CI 95% 1,01-3), $p=0,05$

Médias e medianas para tempo de sobrevivência

Local tumor 1°	Média ^a				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Direito	5,524	1,180	3,210	7,837	3,000	,654	1,718	4,282
Esquerdo	9,911	1,659	6,660	13,162	8,000	,524	6,972	9,028
Geral	8,401	1,184	6,082	10,721	6,000	1,208	3,632	8,368

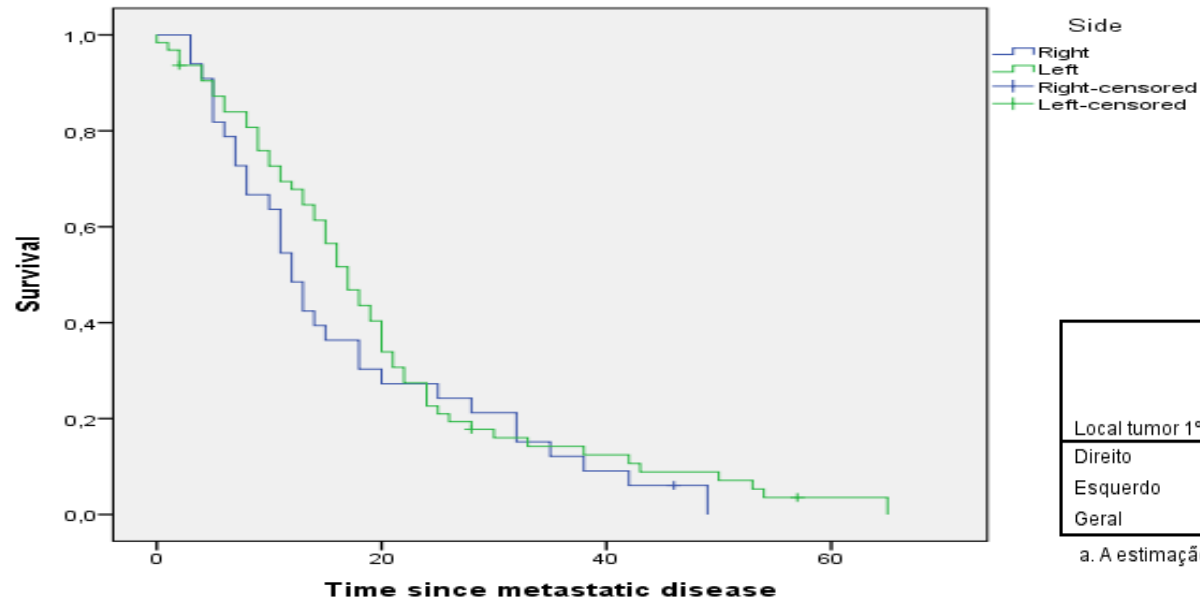
a. A estimativa estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

SOBREVIVÊNCIA GLOBAL (OS) – LEFT VS RIGHT

OS



OS

- Right - median 12 m (CI 95% 9,6-14,4)
- Left - median 17 m (CI 95% 14,1-19,9)
- $p = 0,234$
- HR: 1,28 (CI 95% 0,82 – 1,98), $p = 0,28$

Médias e medianas para tempo de sobrevivência

Local tumor 1º	Média ^a				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Direito	17,242	2,347	12,643	21,842	12,000	1,230	9,588	14,412
Esquerdo	20,042	1,936	16,247	23,836	17,000	1,472	14,115	19,885
Geral	19,108	1,517	16,136	22,081	15,000	1,499	12,062	17,938

a. A estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada.

Impacto Clínico da Localização do Tumor Primário

Análise retrospectiva na nossa população de doentes

CONCLUSÃO

Resultados desfavoráveis em termos PFS e OS

- Estudo dirigido a doentes da prática clínica “real”
- População “difícil” – status socioeconómico, grau de diferenciação, limitações no acesso a cuidados de saúde primários, falta de rastreios organizados...
- Doença metastática extensa – situação frequente ao diagnóstico
- Apenas 54% doentes iniciaram 2ª linha (46% esq vs 70% dir)
- Apenas 7% terapêutica biológica em 1ª linha e 13% em 2ª linha

Impacto prognóstico independente da lateralidade

- “Trend” de pior OS nos tumores do cólon direito, sem atingir significado estatístico
- Pior PFS nos tumores do cólon direito, com significado estatístico

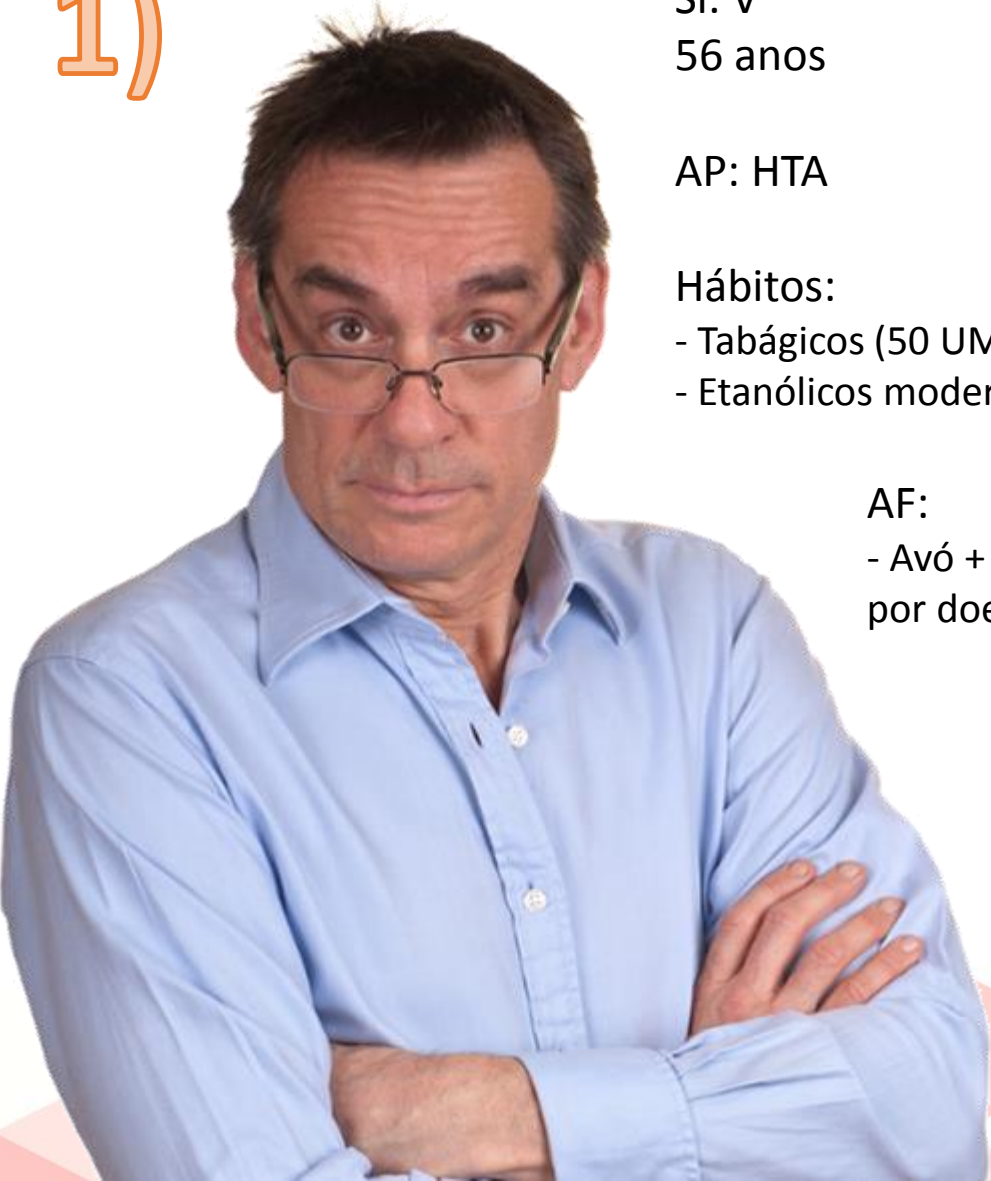
Consistência de resultados com outras análises retrospectivas

- A origem do tumor primário deverá ser considerada como factor de estratificação em ensaios prospetivos randomizados



Casos Clínicos

1)



Sr. V
56 anos

AP: HTA

Hábitos:

- Tabágicos (50 UMAs)
- Etanólicos moderados

AF:

- Avó + Tia maternas falecidas por doença oncológica

HDA: **Set 2016**

- Astenia marcada
- Cansaço fácil pequenas distâncias
- Perda de apetite / anorexia
- Dor no hipocôndrio direito

Ecografia Abdominal: "(...) volumosa hepatomegália heterogênea multinodular com **incontáveis nódulos dispersos** no parênquima hepático (...) uns hiper (...) outros hipoecogénicos, o maior subcapsular com 40mm, **compatíveis com metastização hepática.**"

Analiticamente:

Hb 9,5
Leuc 21,800
PlaQ 606.000
PCR 24,6

AST 194
ALT 53
FA 690

TC C-T-A-P:

- nódulos 9mm LSD; 5mm LMD.
- extensa mttx hepática
- ggs celíacos
- gg lateroaortico esq

GGT 368
LDH 1313
Bil T 0,54

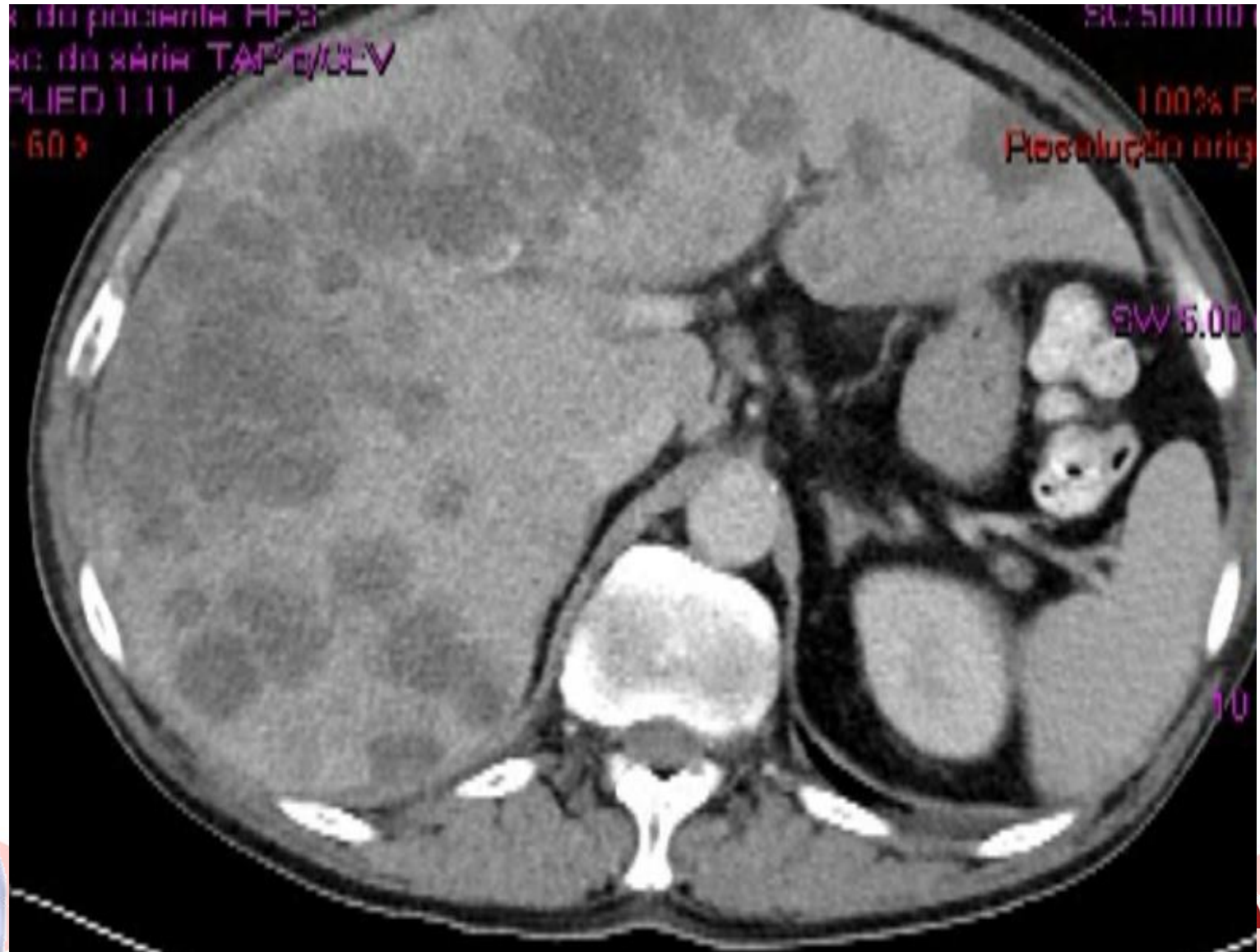
Colonoscopia:

- lesão estenosante sigmoideia
- Biópsias: displasia de alto grau



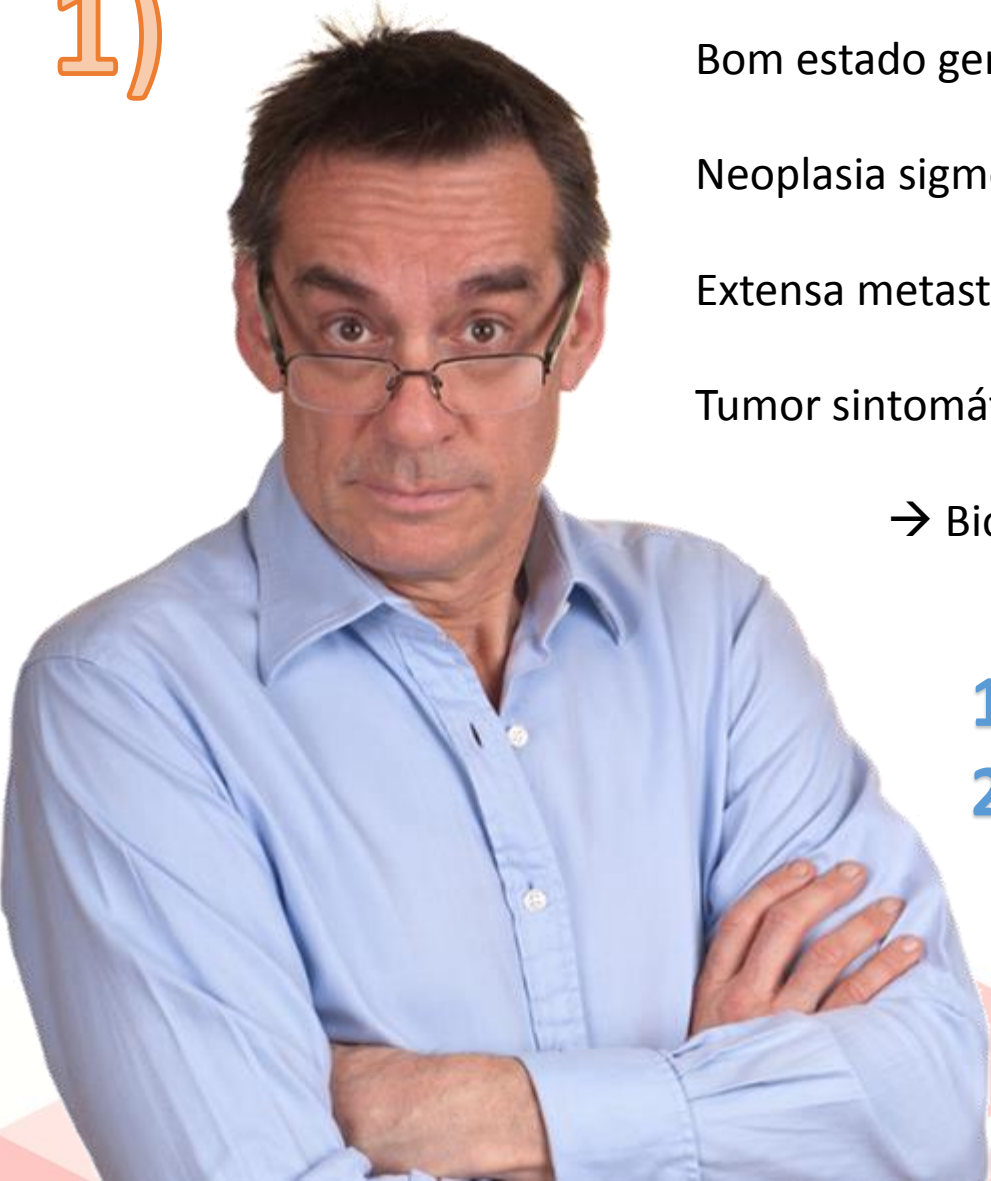
Casos Clínicos

1)



Casos Clínicos

1)



Bom estado geral (ECOG 1)

Neoplasia sigmoideia

Extensa metastização hepática bilobar irresseccável

Tumor sintomático, com suspeita de biologia agressiva

→ Biópsia hepática – estado mutacional RAS
ADENOCARCINOMA

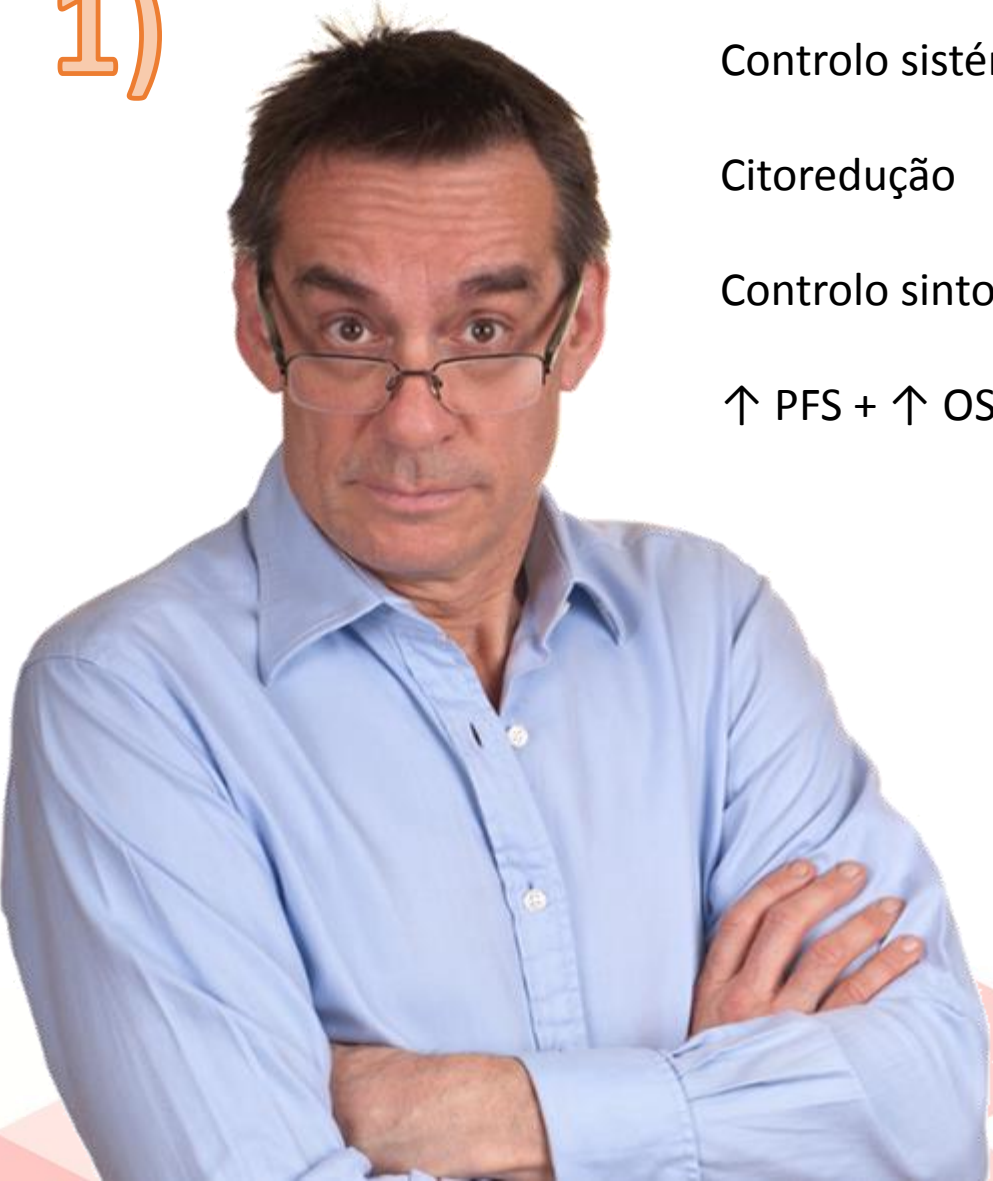
RAS wild type

- 1- Qual a estratégia e o objectivo terapêutico?
- 2- Qual a escolha de 1ª linha? C/ ou S/ Biológico?



Casos Clínicos

1)



Controlo sistémico

Citoredução

Controlo sintomatologia

↑ PFS + ↑ OS

1ª Linha

QT
+
Anti-EGFR

FOLFOX6m
+
Panitumumab

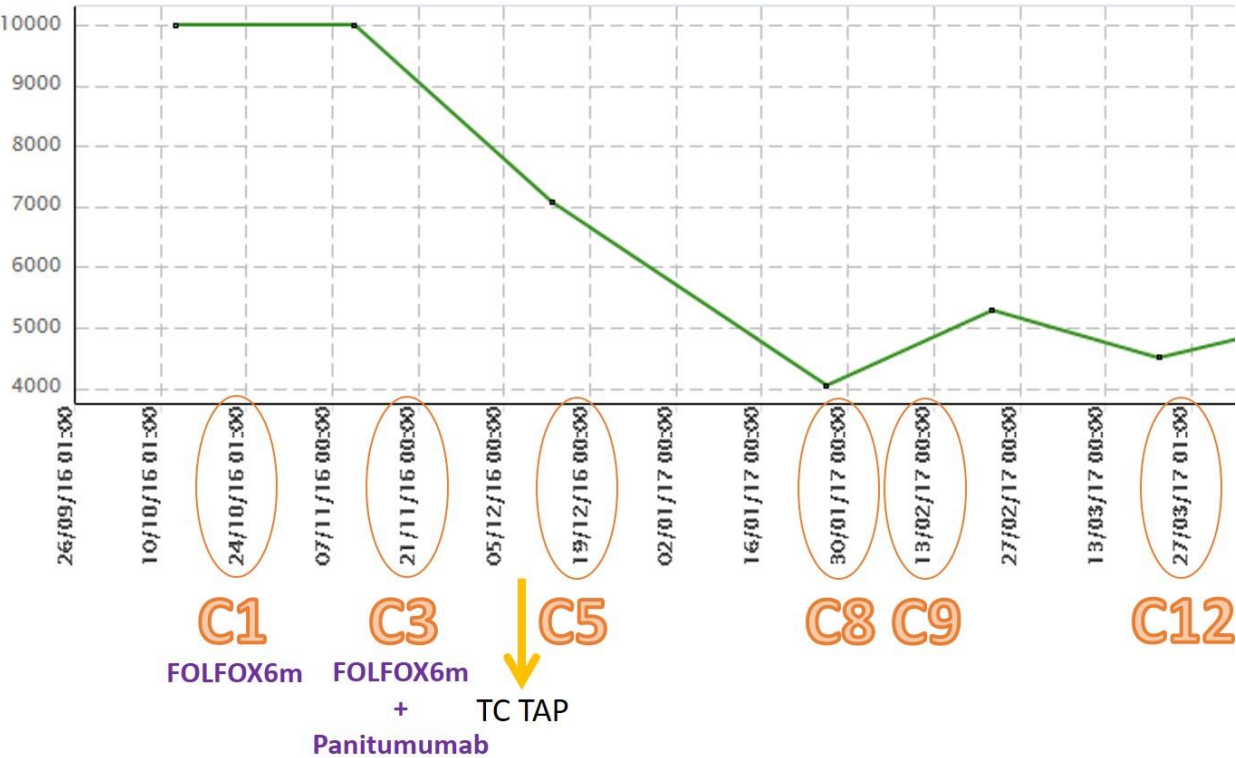
2ª Linha

FOLFIRI
+
Bevacizumab

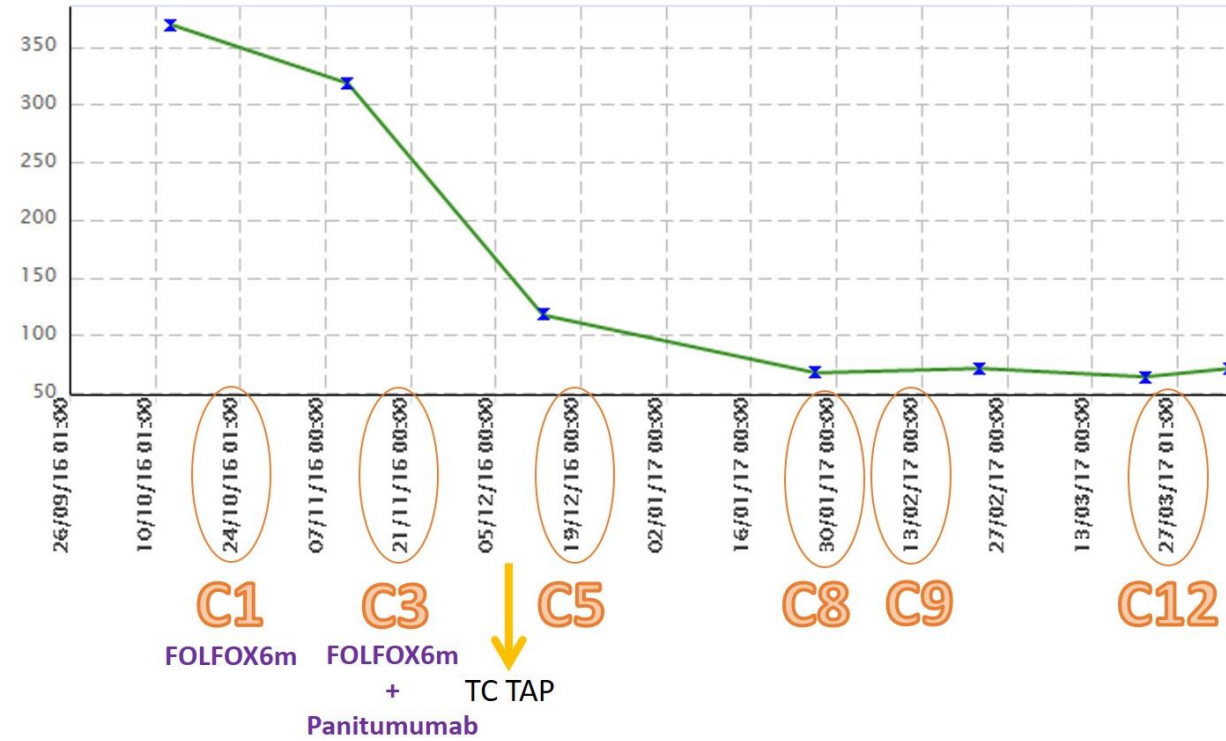


Casos Clínicos

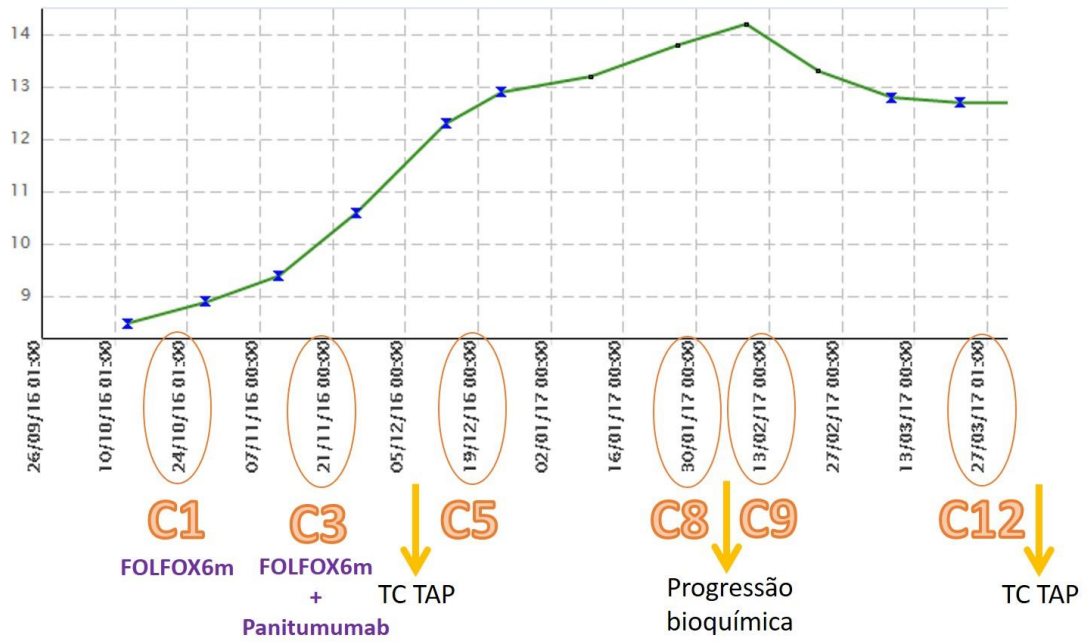
Ag Carcinoembrionário (CEA) ng/mL



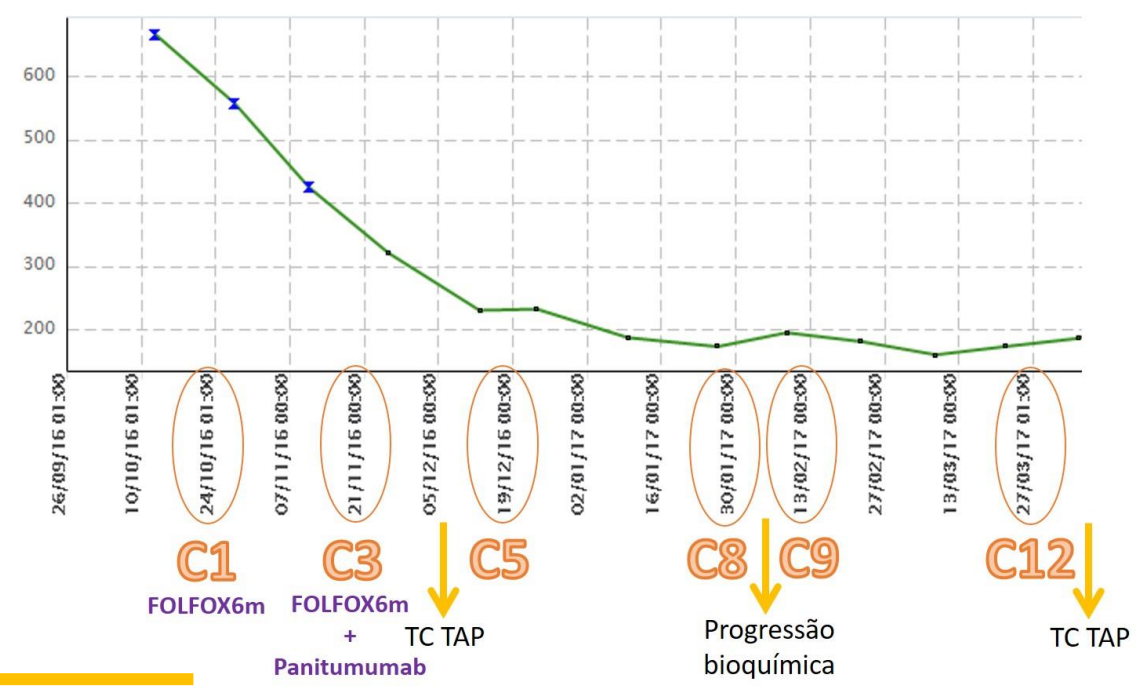
CA 19.9 U/mL



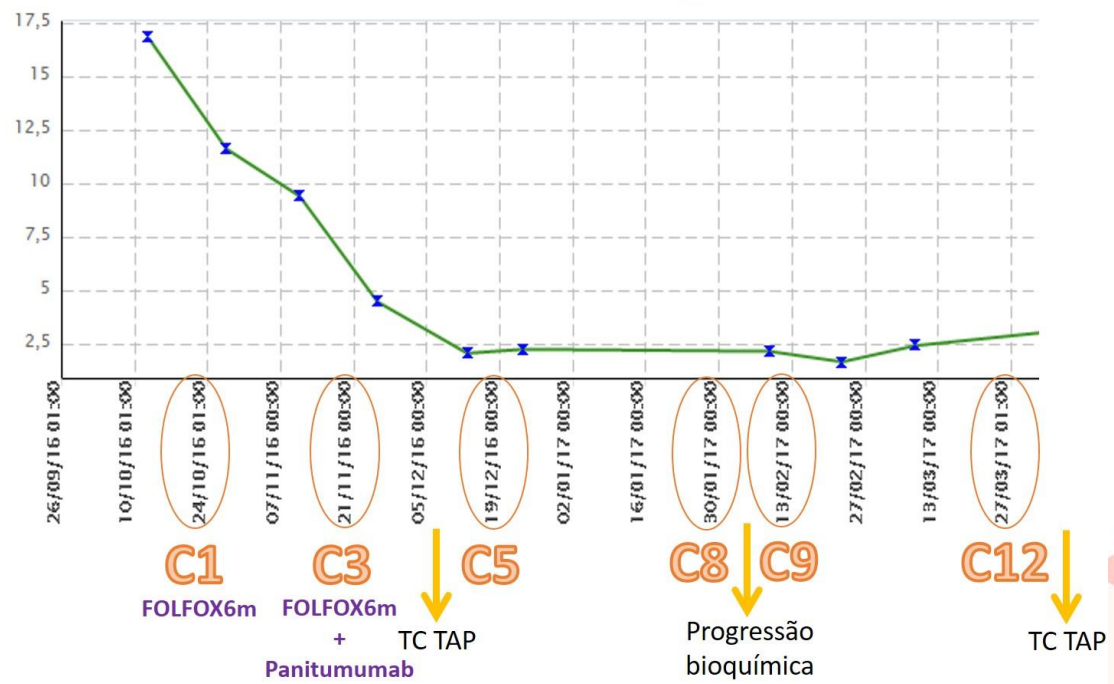
Hemoglobina g/dL



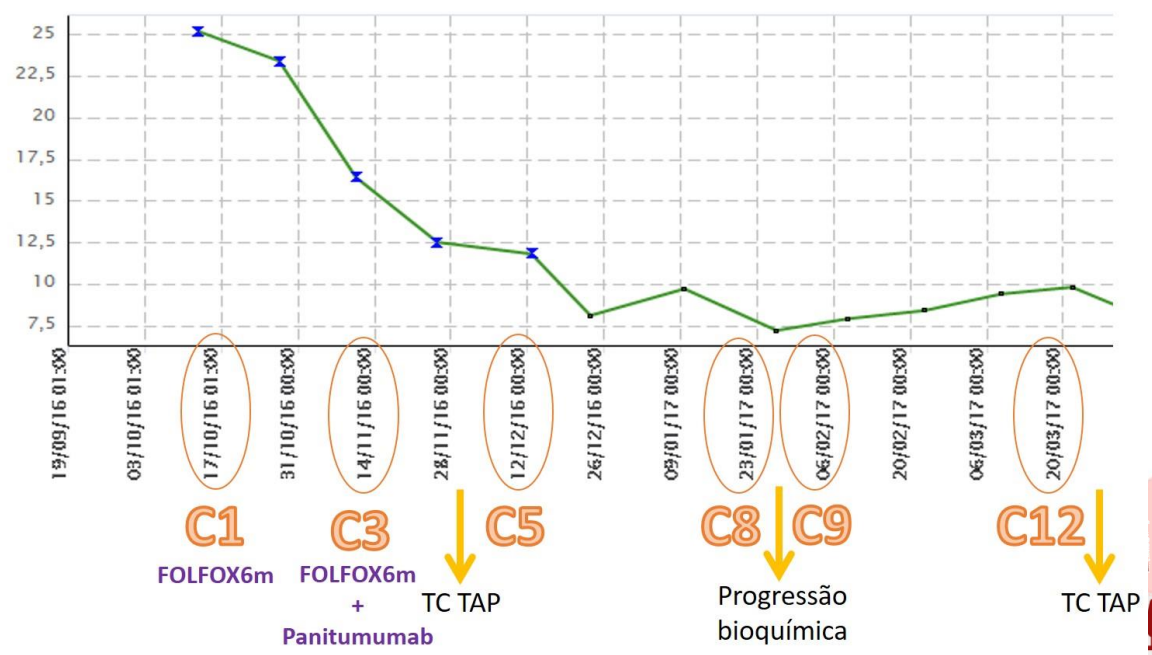
Plaquetas X 10



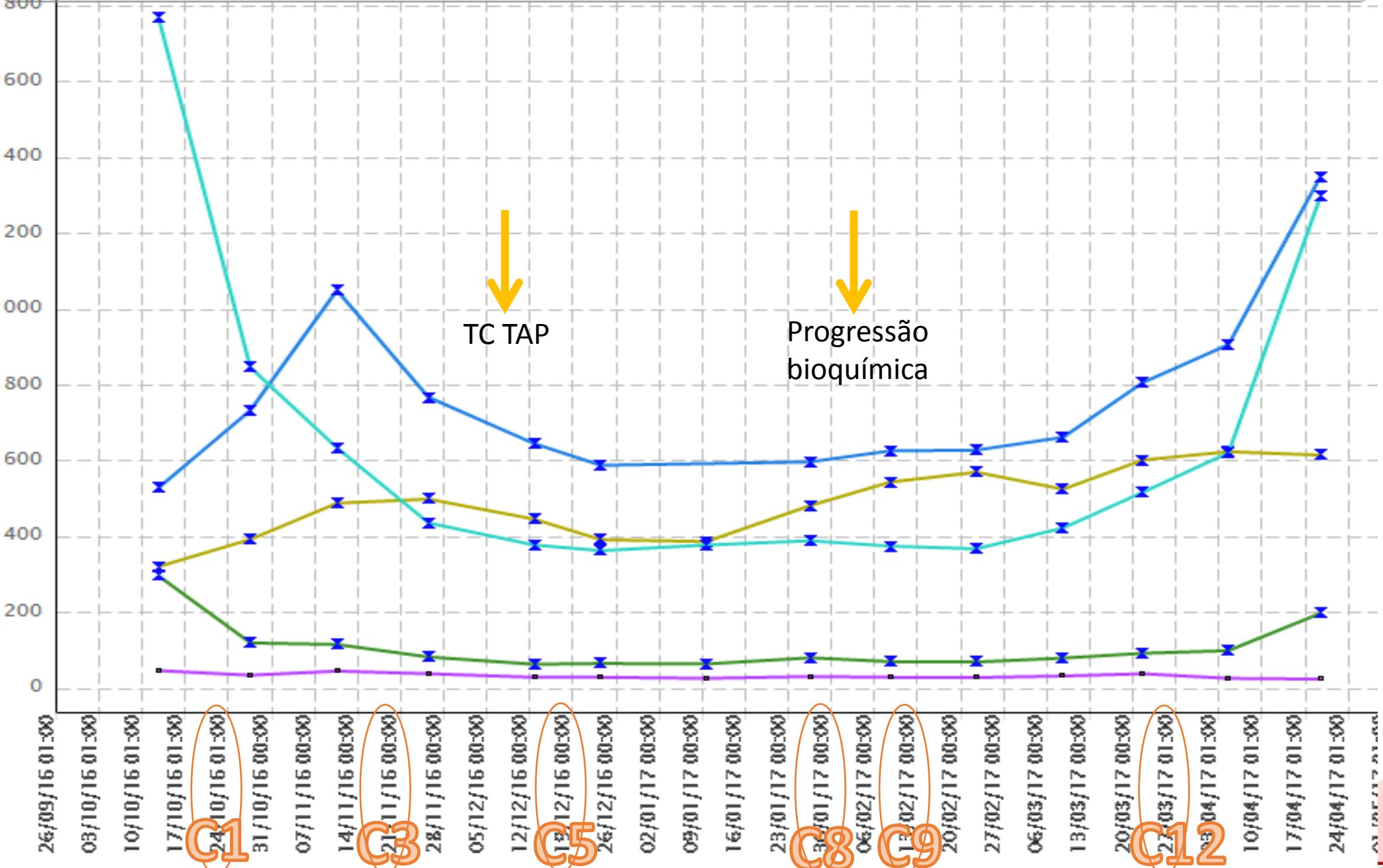
PCR-Doseamento mg/dL



Leucócitos X 10

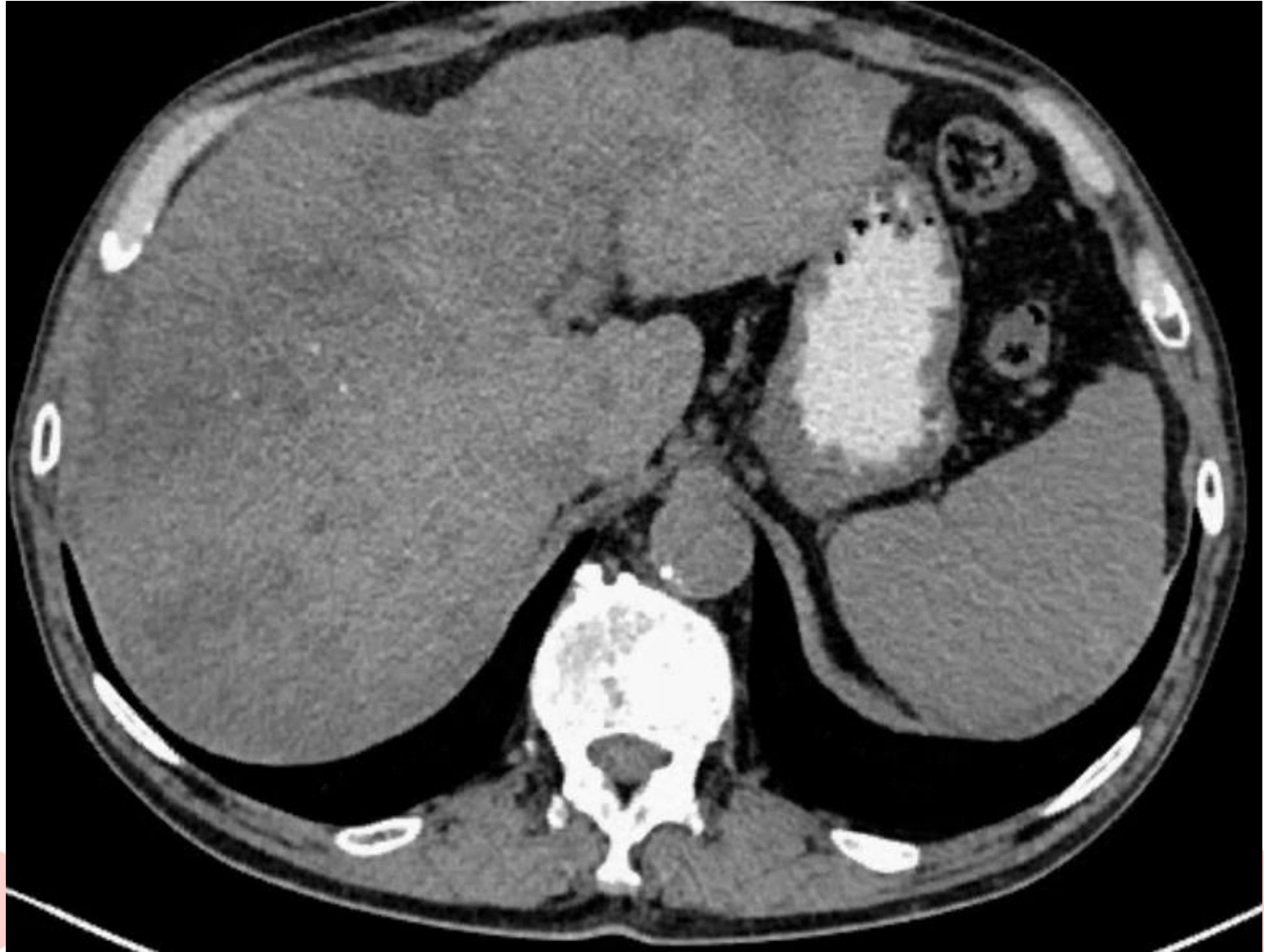


● Transam. Oxalacética (AST/GOT)
 ● Transam. Pirúvica (ALT/GPT)
 ● Fosfatase Alcalina
 ● Gama-Glutamil Transferase (GGT)
 ● Desidrogenase Láctica (LDH)



Casos Clínicos

1)



Casos Clínicos

2)

Sr. A
59 anos

AP: HTA

Hábitos:

- Etanólicos ligeiros

AF:

- Avó + Tia maternas falecidas
por doença oncológica

HDA: **Set 2001**

- Obstipação

Ecografia Abdominal

- "(...) hepatomegália compatível com moderada esteatose hepática (...) vários nódulos hipoecogénicos em ambos os lobos, o maior no segm.V com cerca de 23mm (...) prováveis lesões secundárias."

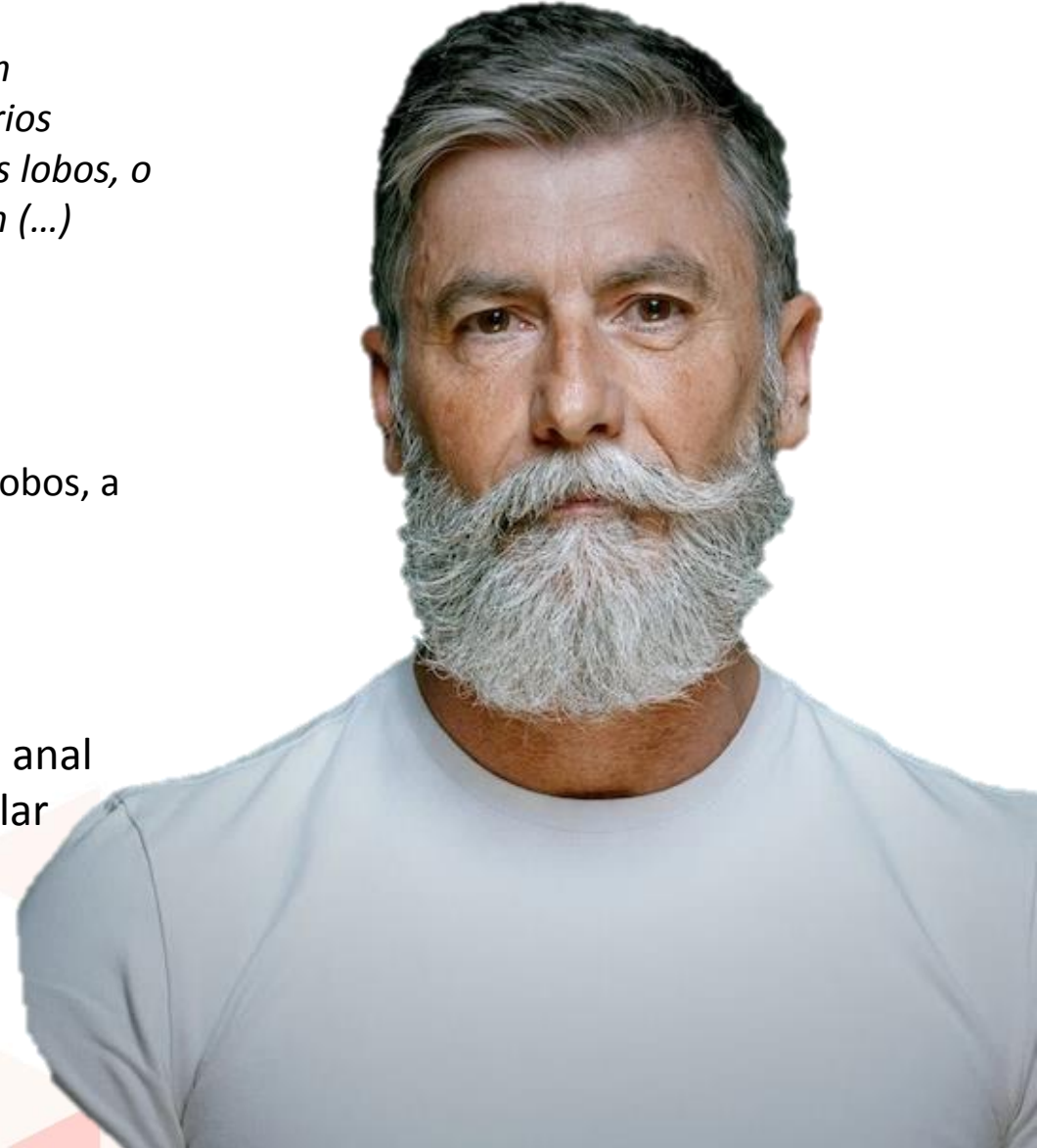
TC T-A-P:

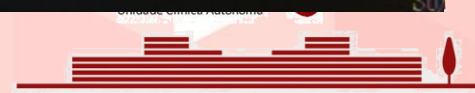
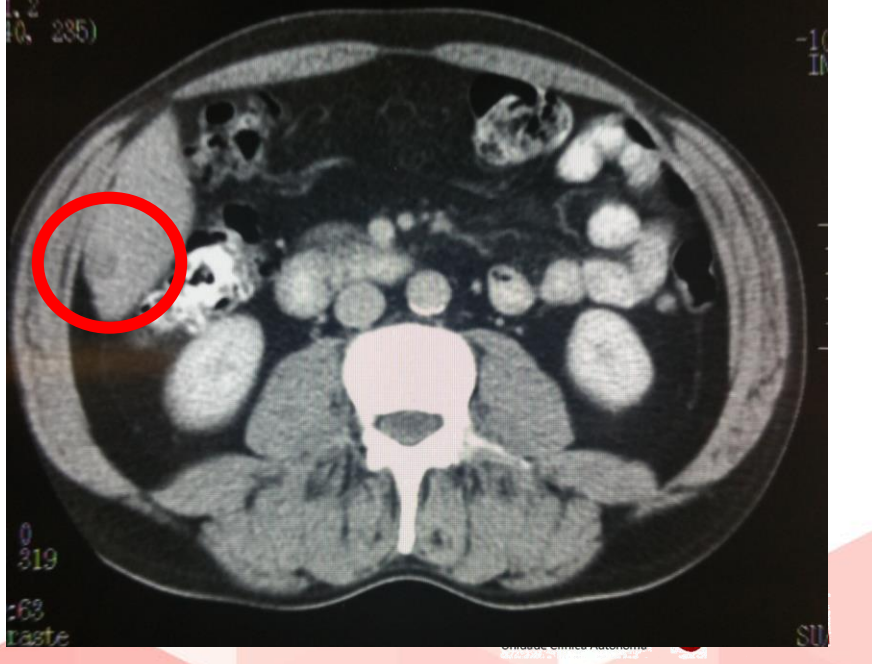
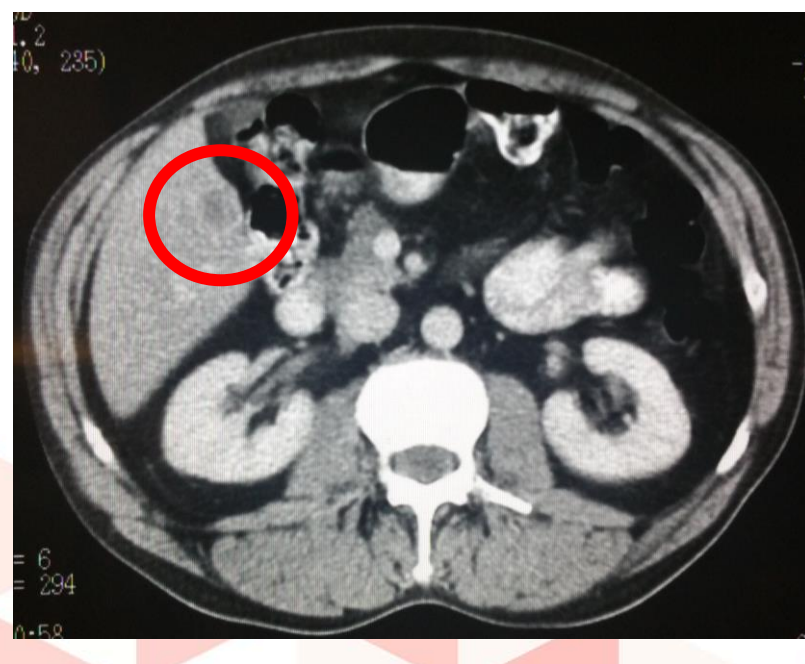
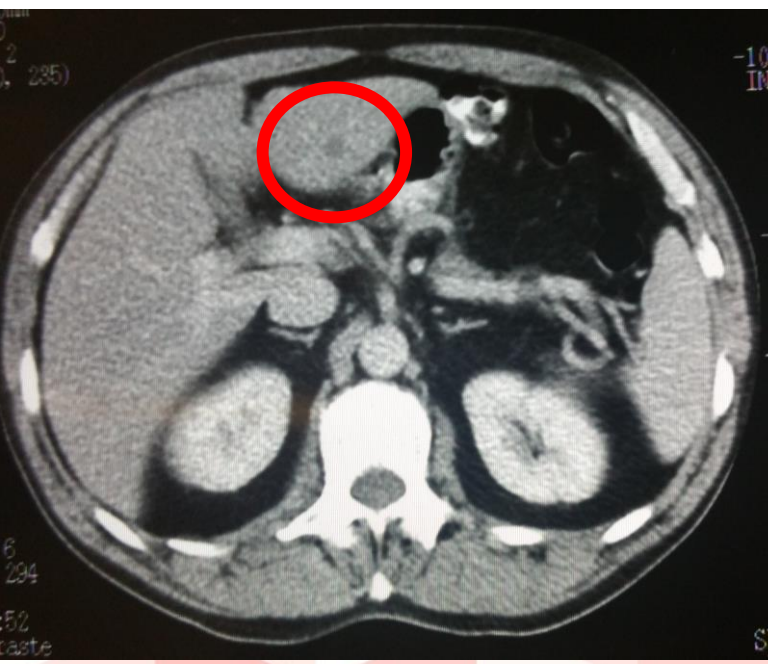
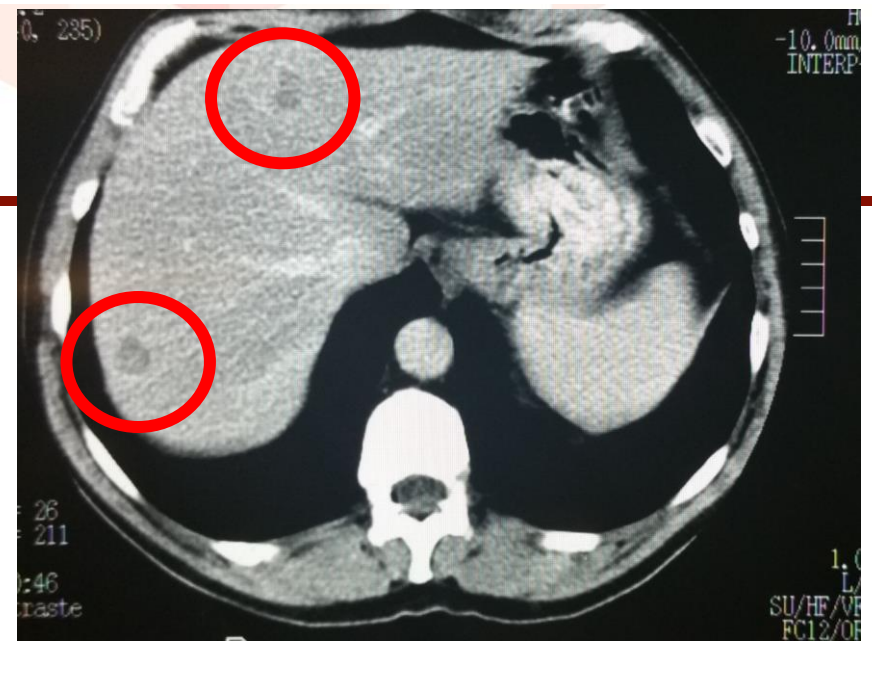
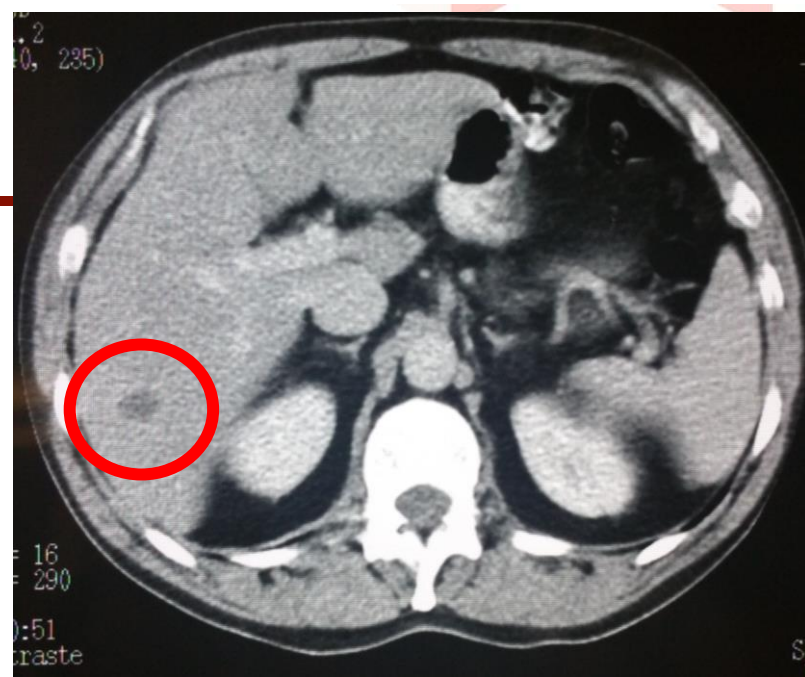
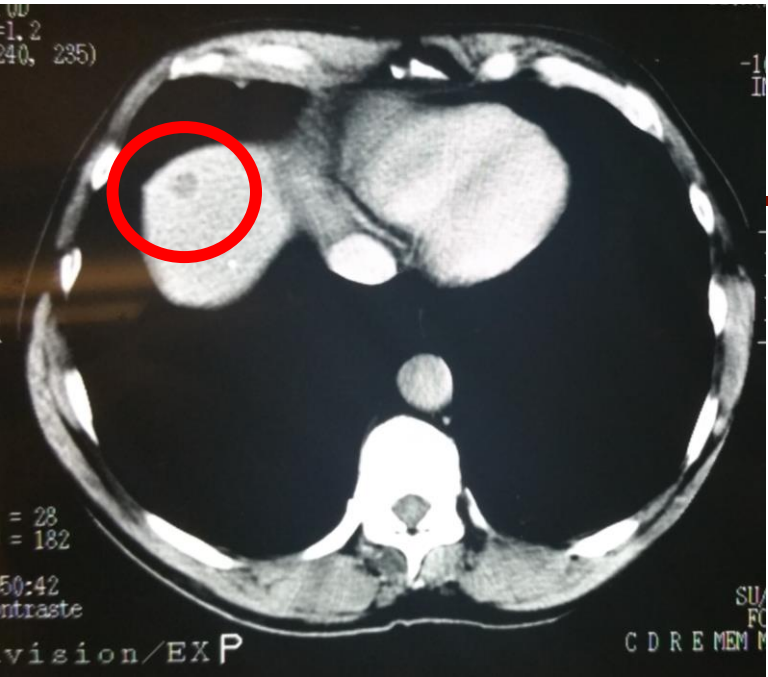
- " (...) múltiplas imagens nodulares hipodensas, dispersas em ambos os lobos, a maior com 3cm no seg.VI (...) "

Sigmoidoscopia:

- Atipia da sigmoideia
- Estenose aos 40 cm da margem anal
- adenocarcinoma tubulo-glandular

Analiticamente?





Casos Clínicos

2)

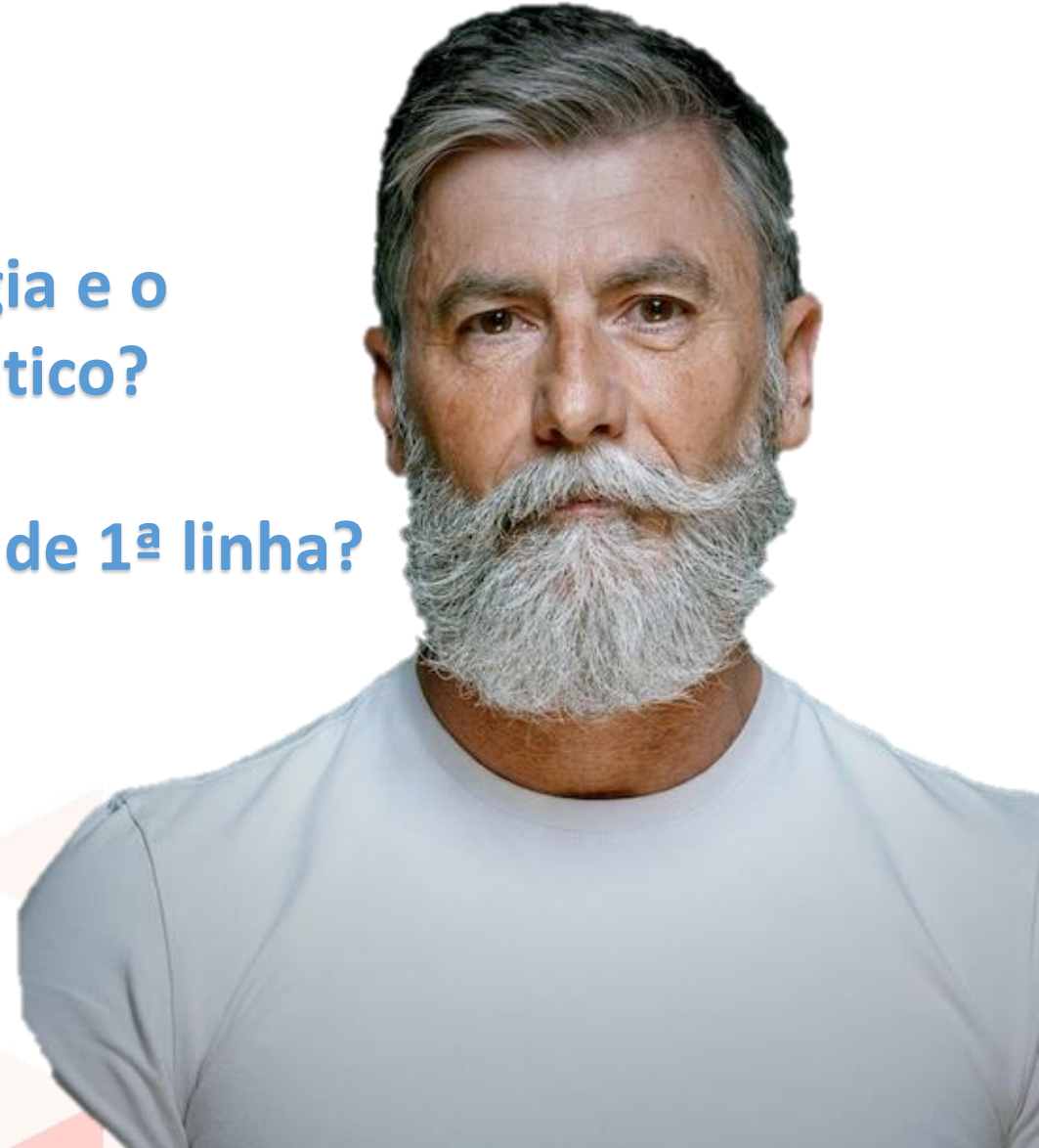
Sigmoidectomia

Eco I-O

- 2 Mets segm. III (lobo esq)
- 1 Met segm. IV (lobo esq)
- 1 Met segm. V
- 1 Met segm. VIII
- 2 Mets segm. VI

1- Qual a estratégia e o objetivo terapêutico?

2- Qual a escolha de 1ª linha?



Casos Clínicos

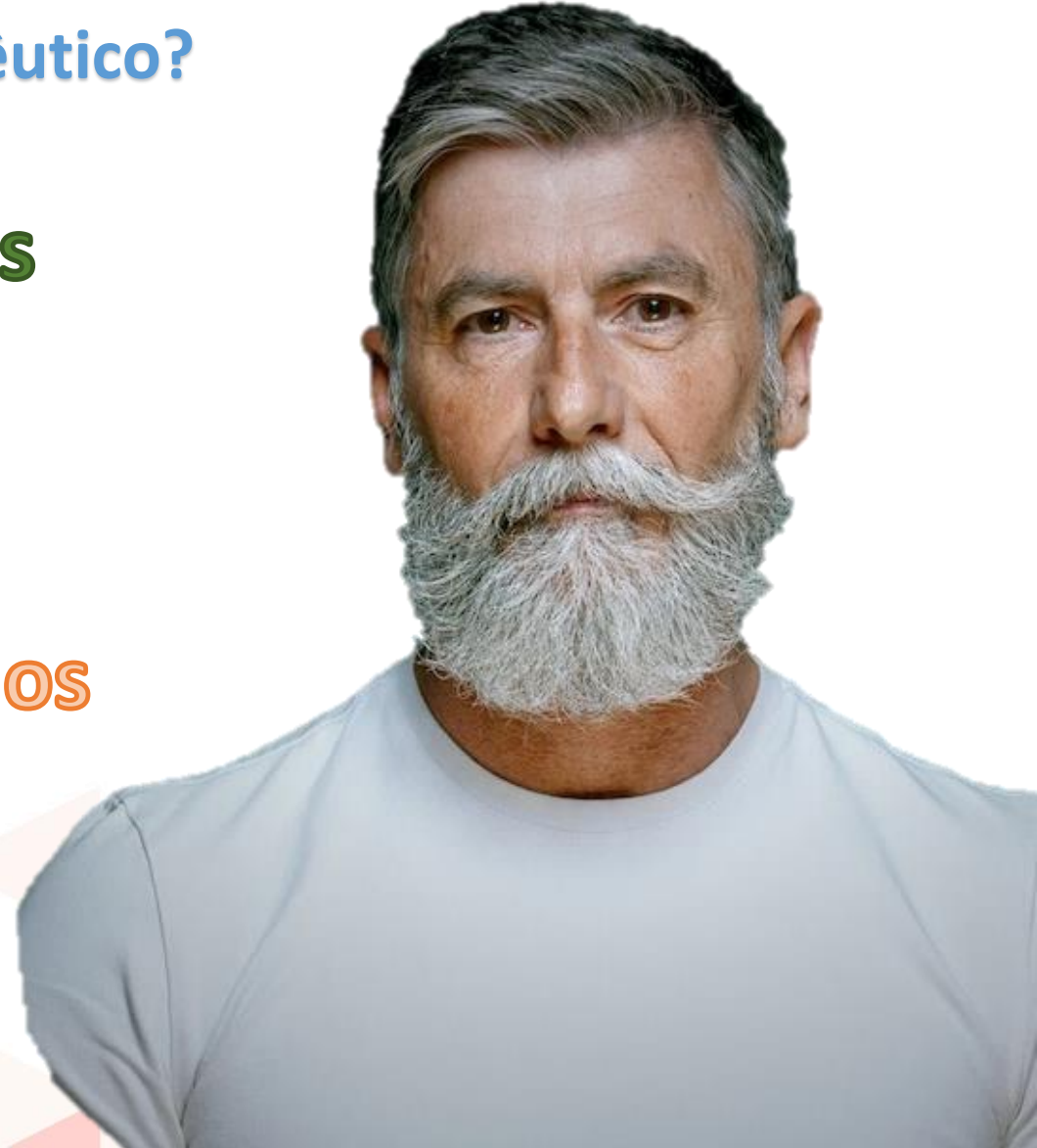
2) 1- Qual a estratégia e o objectivo terapêutico?

Ressecção das metástases

2- Qual a escolha de 1ª linha?

CronoQT
(pré-operatória)

- 5-FU
 - Leucoverina
 - Oxaliplatina
- 4+4 ciclos**



Casos Clínicos

2)

**Hepatectomia esq.
2x ressecções atípicas à dta.**

+4 ciclos

- 5-FU
- Leucoverina
- Oxaliplatina



Conclusão

- O Cancro Colo-Rectal tem uma elevada prevalência
- Muitos dos doentes tratados no HFF têm doença metastática extensa
- O estudo teve resultados desfavoráveis em termos de PFS e OS
- Comprovado o impacto prognóstico independente da localização do tumor primário em cancro colo-rectal metastático
- Terapêutica anti-neoplásica eficaz no controlo de doença
- Possibilidade de Cura ou Remissão Completa Sustentada em doentes com doença avançada (Caso Clínico)



Obrigado!

