

The Importance of Intraoperative Exploration and Intensive Postoperative Monitoring in the Detection and Management of Synchronous and Metachronous Colorectal Tumors

Marija Nikolić, Damir Jašarović^{1,2}, Dejan Stevanović^{1,2}, Nemanja Trifunović^{1*}, Jovana Trifunović³, Milica Radivojević¹, Nebojša Mitrović^{1,2}

¹Department of Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Oncology Hospital, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

*Correspondence should be addressed to Nemanja Trifunović (nemanjaaaaa94@gmail.com)

Abstract

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is among the most common malignancies, with a rising global incidence. Synchronous tumors refer to the presence of multiple tumors simultaneously in different segments of the colon or rectum, while metachronous tumors occur during follow-up after initial treatment. These tumors are often undetected during standard diagnostic procedures, making intraoperative exploration and postoperative monitoring crucial for timely diagnosis and successful treatment.

Case Report: A 63-year-old patient was admitted for sideropenic anemia and weight loss. Colonoscopy revealed a tumor in the cecum, confirmed as adenocarcinoma. During surgery, two additional tumor lesions were discovered in the ascending and transverse colon. Following an extended right hemicolectomy and adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX protocol, the patient remained disease-free until May 2023, when a metachronous tumor in the rectum was detected. The lesion was removed via transanal excision, and histopathological findings indicated intramucosal carcinoma. Continuous follow-up until November 2024 showed no disease progression.

Conclusion: Intraoperative exploration enabled the identification of previously undetected synchronous tumors, influencing the extent of surgery and the postoperative treatment plan. Regular monitoring, including colonoscopy and radiological methods, is essential for the early detection of metachronous tumors and achieving optimal outcomes. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach in managing patients with synchronous and metachronous CRC.

Keywords:

synchronous tumors, metachronous tumors, colorectal cancer, intraoperative exploration, postoperative monitoring

Značaj intraoperativne eksploracije i intenzivnog postoperativnog monitoringa u detekciji i tretmanu sinhronih i metahronih kolorektalnih tumora

Sažetak

Uvod: Kolorektalni karcinom (CRC) je među najčešćim malignitetima sa sve većom globalnom incidencijom. Sinhroni tumori označavaju prisustvo više tumora istovremeno u različitim segmentima debelog creva ili rektuma, dok se metahroni tumori javljaju tokom praćenja, nakon inicijalnog lečenja. Ovi tumori često ostaju neprepoznati tokom standardnih dijagnostičkih procedura, što čini intraoperativnu eksploraciju i postoperativno praćenje ključnim za pravovremenu dijagnozu i uspešno lečenje.

Prikaz slučaja: Pacijent, 63 godine, primljen je zbog sideropenijske anemije i gubitka telesne mase. Kolonoskopijom je otkriven tumor cekuma, potvrđen kao adenokarcinom. Tokom operacije otkrivene su dve dodatne tumorske promene na ascendentnom i transverzalnom kolonu. Nakon proširene desne hemikolektomije i

adjuvantne hemioterapije prema FOLFOX protokolu, pacijent je bio bez znakova progresije bolesti do maja 2023. godine, kada je otkriven metahroni tumor u rektumu. Lezija je odstranjena transanalnom ekscizijom, a patohistološki nalaz ukazao je na intramukozni karcinom. Kontinuirano praćenje do novembra 2024. godine nije pokazalo progresiju bolesti.

Zaključak: Intraoperativna eksploracija omogućila je identifikaciju neprepoznatih sinhronih tumora, što je uticalo na opseg hirurškog zahvata i postoperativni plan lečenja. Redovno praćenje, uključujući kolonoskopiju i radiološke metode, od ključnog je značaja za ranu detekciju metahronih tumora i postizanje optimalnog ishoda. Ovaj slučaj naglašava značaj multidisciplinarnog pristupa u menadžmentu pacijenata sa sinhronim i metahronim CRC.

Ključne reči:

sinhroni tumori, metahroni tumori, kolorektalni karcinom, intraoperativna eksploracija, postoperativni monitoring

Uvod

Kolorektalni karcinom (CRC) jedan je od najčešćih malignih tumora u svetu, a njegova incidenca nastavlja da raste sa procenama da se godišnje dijagnostikuje više od 1,9 miliona novih slučajeva. Sinhroni kolorektalni tumori se definišu kao dva ili više tumora koja se javljaju istovremeno u različitim segmentima debelog creva ili rektumu, dok se metahroni tumori javljaju u različitim vremenskim intervalima, obično nakon inicijalnog lečenja prvobitnog tumora. Ovi tumori mogu biti povezani sa različitim genetskim abnormalnostima, kao što su mutacije u genima APC, KRAS, i MMR (mismatch repair). Prema podacima, incidenca sinhronih tumora varira između 2% i 9%, a metahronih tumora između 0.5% i 4%, zavisno od specifičnih populacija i protokola u praćenju¹.

Sinhroni i metahroni tumori neretko ostaju neprepoznati tokom standardnih dijagnostičkih procedura te je intraoperativni pregled od ključne važnosti. U toku operacije hirurg je u mogućnosti da detaljno eksploriše kompletno debelo crevo i rektum, kao i druge intraabdominalne organe što može otkriti druge lezije koje nisu identifikovane preoperativno, čime se značajno smanjuje rizik od nepotpune resekcije i ranog recidiva bolesti²⁻³.

Dijagnostika i redovno praćenje pacijenata sa sinhronim i metahronim tumorima od suštinskog su značaja za uspešno lečenje. Standardni protokoli uključuju redovne kolonoskopske preglede, praćenje tumorskih markera, uz radiološke vizualizacione metode, kako bi se omogućilo rano otkrivanje metastaza ili novih lezija.

Cilj ovog prikaza je da se istakne značaj intraoperativnog pregleda u otkrivanju sinhronih kolorektalnih tumora, kao i važnost kontinuiranog praćenja pacijenata kako bi se postavila pravovremena dijagnoza metahronih tumora i obezbedio optimalan ishod lečenja⁴.

Prikaz slučaja

Pacijent, 63 godine starosti, javio se gastroenterologu početkom januara 2022. godine zbog značajnog gubitka telesne mase i laboratorijski potvrđene sideropenijske anemije srednjeg stepena. Test na okultno krvarenje u stolici (FOBT) bio je pozitivan u sva tri uzorka. U ličnoj anamnezi evidentirana je arterijska hipertenzija, emfizem pluća i hronični lihen simpleks, dok pacijent negira druge komorbiditete od značaja. Na terapiji je ACE inhibitorima.

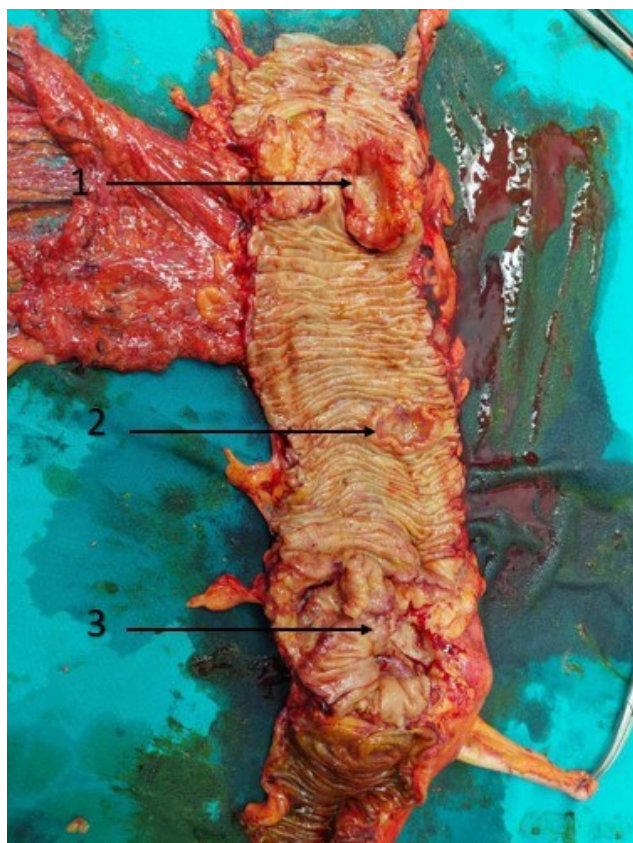
Kolonoskopski pregled pokazao je tumorsku promenu u cekumu, koja zahvata 3/4 cirkumferencije lumena. Izvedena je totalna kolonoskopija do terminalnog ileuma, pri čemu je sluznica bila uredna, bez patoloških promena ili neoformacija. Histopatološki nalaz biopsije tumora cekuma potvrdio je adenokarcinom. Analizirani standardni tumorski marker bili su u referentnom opsegu. Multislojna CT dijagnostika grudnog koša, abdomena i male karlice otkrila je zadebljanje zida cekuma, dok su na plućima viđene promene okarakterisane kao TSTC, uz nemogućnost isključivanja sekundarnih depozita. Pacijent je predstavljen

onkološkom konzilijumu za digestivne malignitete, koji je doneo odluku da se lečenje započne operativnim zahvatom.

Nakon kompletne preoperativne pripreme, pacijent je primljen na Odeljenje opšte hirurgije. Operacija je izvedena u januaru 2022. godine, otvorenim hirurškim pristupom. Tokom operacije potvrđena je tumorska promena u cekumu veličine oko 6 cm, koja probija visceralni peritoneum. Detaljnom manuelnom i vizuelnom eksploracijom celog rama kolona i kompletnog tankog creva otkrivena je još jedna tumorska promena na transversalnom kolonu, udaljena oko 5 cm aboralno od hepatične fleksure. Na jetri, peritoneumu i drugim intraperitonealnim organima nisu viđene promene koje bi ukazivale na sekundarne depozite. Shodno intraoperativnom nalazu, izvedena je proširena desna hemikolektomija. Hirurški preparat je poslat na histopatološku analizu, koja je otkrila tri tumorske promene:

1. Ulcerovegetantni tumor uz ileocekalnu valvulu, dimenzija 6×4 cm,
2. Tumor na ascendentnom kolonu, dimenzija $2 \times 2,5$ cm,
3. Tumor na transversalnom kolonu, dimenzija 4×5 cm.

Sva tri tumora identifikovana su kao mucinozni adenokarcinomi, dobro diferencirani (gradus G1). Tumorske mase nisu zahvatale linije resekcije, ali su potvrđene invazija visceralnog peritoneuma, kao i prisutnost limfovaskularne i perineuralne invazije. Odstranjen je ukupno 41 limfni čvor, od kojih je u jednom detektovan sekundarni depozit (1+/41).



Slika 1. Resekat desnog kolona. 1 – Tumor transversalnog kolona; 2- Tumor ascendentnog kolona; 3. Tumor cekuma.

Prema TNM klasifikaciji, tumori su ocenjeni kao:

- Tumor cekuma: pT4 N1a Mx,
- Tumor ascendentnog kolona: pT3 N1a Mx,
- Tumor transversalnog kolona: pT3 N1a Mx.

Postoperativni tok protekao je bez komplikacija. Pacijent je ponovo predstavljen

onkološkom konzilijumu, koji je doneo odluku o nastavku lečenja adjuvantnom hemioterapijom prema FOLFOX terapijskom protokolu. Pacijentu je sprovedeno šest ciklusa adjuvantne hemioterapije. Onkološke kontrole obavljane su na svaka tri meseca, uključujući kolonoskopiju i CT pregled. Tokom praćenja, do maja 2023. godine nije bilo znakova progresije ili diseminacije osnovne bolesti. Međutim, kolonoskopski pregled u maju 2023. godine otkrio je infiltrativnu lobuliranu promenu na širokoj osnovi, lokalizovanu u rektumu, na udaljenosti od 6–7 cm od anokutane linije. Promena je zahvatala oko trećinu cirkumferencije lumena i bila je nejasno ograničena u odnosu na okolno tkivo. Uzeti su uzorci za biopsiju. Patohistološka analiza potvrdila je prisustvo adenoma tubulo-vilosnog tipa sa znacima displazije visokog stepena (high-grade dysplasia) i promenama karakterističnim za adenokarcinom intestinalnog tipa niskog gradusa (low-grade). Tumorsko tkivo je infiltriralo laminu propriju, što je klasifikovano kao intramukozni karcinom (Haggitt level 0). Magnetna rezonanca male karlice, urađena po standardnom protokolu za rektum, otkrila je tumorsku leziju u srednjem rektumu, dužine 30 mm, sa distalnom granicom na 73 mm od anokutane linije i 31 mm od sfinkterskog kompleksa. Tumor je zahvatao mukozu i submukozu, dok je lamina muscularis ostala intaktna. TNM klasifikacija: T2 N0 Mx.

Konzilijum je odlučio da se pacijent uputi na operativno lečenje. U junu 2023. godine u opštoj endotrahealnoj anesteziji, u ginekološkom položaju urađena je transanalna ekscizija polipoidne lezije na sesilnoj osnovi, lokalizovane na 7 cm od anokutane linije, u zoni na 5 sati. Promena je bila prečnika oko 3 cm. Histopatološka analiza resekata otkrila je dobro diferentovani adenokarcinom dimenzija 32 × 22 × 20 mm. Tumor je infiltrirao isključivo laminu propriju, bez dokaza o limfovaskularnoj ili perineuralnoj invaziji. TNM klasifikacija: pTis, Nx, Mx.

Na osnovu postoperativnih nalaza, onkološki konzilijum odlučio je da nije potrebno dodatno specifično onkološko lečenje. Pacijentu je preporučeno redovno praćenje u skladu sa protokolom. Pacijent je na redovnim onkološkim procenama na 6 meseci. Na pregledima magnetnom rezonancom (MR), kompjuterizovanom tomografijom (CT) i kolonoskopijom nisu uočeni znakovi diseminacije osnovne bolesti. Poslednja onkološka procena obavljena je u novembru 2024. godine, uz procenjeni period bez progresije bolesti (PFI) od 17 meseci.

Diskusija

Identifikovani su brojni faktori rizika značajni za nastanak kolorektalnog karcinoma (CRC). U većini slučajeva karcinomi kolorektuma (CRC) su sporadični i uzrokovani su faktorima sredine. Opservacione studije dosledno ukazuju na značaj potencijalno promenljivih faktora rizika kao što su gojaznost, dijabetes, pušenje, prekomerna konzumacija alkohola, preterana konzumacija mesnih pre-rađevina uz nedostatak fizičke aktivnosti. Genetski nasledni poremećaji, kao što su porodična adenomatozna polipoza (FAP), hiperplastična polipoza i nasledni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) često se identifikuju kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i naročito su povezani sa ranijim javljanjem bolesti i pojavom sinhronih i metahronih tumora. Sinhroni i metahroni kolorektalni tumori predstavljaju izazov u dijagnostici i lečenju zbog složenosti njihove identifikacije i tretmana. Iako incidenca sinhronih tumora iznosi 2–9%, a metahronih 0,5–4%, oni često ostaju neprepoznati tokom rutinskih dijagnostičkih procedura⁴⁻⁵.

Pacijenti sa sinhronim kolorektalnim karcinomom imaju veću učestalost mikrosatelitske nestabilnosti u poređenju sa pacijentima koji imaju pojedinačni kolorektalni karcinom. Ovi karcinomi često pokazuju različite obrasce mikrosatelitske nestabilnosti, mutacije p53 i mutacije K-ras gena. Porast broja dijagnostikovanih sinhronih karcinoma može se prvenstveno pripisati napretku dijagnostičkih tehnika, kao što su kolonoskopija i kompjuterizovana tomografija (CT). Direktna vizualizacija tokom kolonoskopije može biti otežana opstruktivnim lezijama, što

povećava rizik od previda sinhronih lezija i može zahtevati post-resekcionu kolonoskopiju, pa čak i dodatnu hiruršku intervenciju. Kao što je poentirano u našem prikazu slučaja, intraoperativni pregled omogućava detaljnu eksploraciju kompletnog debelog creva, ali i drugih intraabdominalnih organa čime se može smanjiti rizik od nepotpune resekcije i ranog recidiva bolesti. Optimalni hirurški pristup za pacijente sa sinhronim kolorektalnim karcinomom (CRC) ostaje neizvestan. Neki stručnjaci zalažu se za totalnu ili subtotalnu kolektomiju. Ovako ekstenzivna hirurgija obično je potrebna za pacijente sa sinhronim CRC-om koji imaju poznate predisponirajuće faktore, kao što su FAP, ulcerozni kolitis ili HNPCC. U drugim slučajevima, preporučeni postupak uključuje odgovarajuću hiruršku resekciju uz kolonoskopsko praćenje⁶⁻⁷.

Naš prikaz slučaja potvrđuje značaj intraoperativne eksploracija, jer je omogućio otkrivanje sinhronih tumora koji nisu bili viđeni preoperativno. U ovom slučaju, dva dodatna tumora su otkrivena tokom operacije, što je značajno uticalo na njenu ekstenzivnost. Ovo je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja pokazuju da intraoperativni pregled može igrati ključnu ulogu u identifikaciji neprepoznatih lezija, posebno u slučajevima sinhronih kolorektalnih tumora.

Alternativni hirurški pristup podrazumeva primenu intraoperativne kolonoskopije, metode koja je dizajnirana za preciznu lokalizaciju ranih mukoznih tumora i identifikaciju lezija u proksimalnom, neispitanom delu debelog creva, što je posebno korisno u slučajevima opstruktivnog karcinoma levog kolona. Intraoperativna kolonoskopija pruža posebne prednosti, omogućavajući neposrednu i detaljnu vizualizaciju lezije tokom same operacije. Ako je jedan od sinhronih karcinoma u ranom stadijumu, kolonoskopskom resekcijom (korišćenjem tehnika kao što su endoskopska mukozna resekcija ili endoskopska submukozna disekcija) može se postići zadovoljavajući rezultat. Međutim, ako su sinhroni karcinomi široko razdvojeni i u uznapredovalim stadijumima, može biti potrebna dvostruka resekcija debelog creva.

Osim intraoperativne evaluacije, intenzivnije praćenje pacijenata sa sinhronim i metahronim tumorima od suštinskog je značaja. Standardni protokoli koji uključuju kolonoskopiju, praćenje tumorskih markera i CT i MRI dijagnostiku, omogućavaju rano otkrivanje metastaza ili novih lezija, čime se povećavaju šanse za dugoročnu remisiju. U našem slučaju, intenzivno postoperativno praćenje i adjuvantna hemioterapija prema FOLFOX terapijskom protokolu doprineli su periodu bez evidentne bolesti u dužini od 15 meseci (PFI).

S obzirom na to da je priroda sinhronih tumora povezana sa većim rizikom od metastaza i komplikacija, preporučuje se frekventnije praćenje pacijenata, posebno onih sa poznatim predisponirajućim faktorima poput porodične istorije CRC, inflamatornih bolesti creva ili genetskih sindroma kao što je FAP ili HNPCC. Iako su naši rezultati pokazali stabilizaciju bolesti uz adjuvantnu terapiju, dugoročno intenzivno praćenje je ključno za otkrivanje potencijalnih recidiva ili metahronih lezija koje se mogu razviti u kasnijim fazama⁸.

Ovaj slučaj podseća na važnost multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici, lečenju i praćenju pacijenata sa sinhronim i metahronim kolorektalnim tumorima, koji zahtevaju pažljivu evaluaciju svih dostupnih dijagnostičkih alata i kontinuiranu podršku tokom terapijskog procesa.

Zaključak

Sinhroni i metahroni kolorektalni tumori, iako retki, povezani su sa višim mortalitetom u odnosu na solitarne lezije. Kombinacija radioloških vizualizacionih pregleda i detaljne kolonoskopije ključna je za pravovremenu dijagnozu. Intraoperativni pregled može značajno doprineti ranom otkrivanju neprepoznatih lezija. Postoperativno praćenje, uključujući redovne kolonoskopske preglede, važno je za ranu dijagnostiku recidiva. Ovaj slučaj naglašava potrebu za multidisciplinarnim pristupom u lečenju i kontinuiranim praćenjem pacijenata kako bi se

poboljšala prognoza bolesti.

Literatura

1. Battah A, Farouji I, DaCosta T R, et al. (October 19, 2023) A Rare Presentation of Synchronous Colorectal Adenocarcinoma. *Cureus* 15(10): e47337. DOI 10.7759/cureus.47337
2. Agnew JL, Abbadessa B, Leitman IM: Strategies to evaluate synchronous carcinomas of the colon and rectum in patients that present for emergent surgery. *Int J Surg Oncol.* 2013, 2013:309439.
3. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E: Worldwide variations in colorectal cancer . *CA Cancer J Clin.* 2009, 59:366-78.
4. Holt PR, Kozuch P, Mewar S: Colon cancer and the elderly: from screening to treatment in management of GI disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009, 23:889-907.
5. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T: Treatment of colorectal cancer in the elderly .*World J Gastrointest Oncol.* 2015, 7:204-20.
6. Lam AK, Chan SS, Leung M: Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol.* 2014, 14:6815-20.
7. Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM, Sachar DB, Aufses AH Jr: A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg.* 1986, 203:123-
8. Lam AK, Carmichael R, Gertraud Buettner P, Gopalan V, Ho YH, Siu S: Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *Am J Surg.* 2011, 202:39-44.

Publisher's Note Publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations