

Capitolo 4

Tumori gastrici ed esofagei

INTRODUZIONE

I tumori dello stomaco e dell'esofago rappresentano la nona causa più frequente di neoplasia nel mondo, e la loro incidenza è in rapida crescita, in particolare nei paesi in via di sviluppo. È stata dimostrata l'associazione tra molti fattori eziologici e queste neoplasie.

Si ritiene che il fumo e l'assunzione di quantità eccessive di alcolici possano avere una rilevanza in molti casi, ma vi è anche un'elevata prevalenza geografica, socioeconomica e razziale di questa patologia.

Esistono due principali sottotipi istologici: il tumore a cellule squamose, che riguarda principalmente i due terzi superiori dell'esofago, e l'adenocarcinoma che viene di norma riscontrato nel terzo distale. Meno di 40 anni fa non più del 10% dei tumori esofagei era rappresentato da adenocarcinomi, ma in alcune aree rappresenta più del 50% dei nuovi casi. Le ragioni di queste trasformazioni non sono chiare, ma sembra esservi una relazione con alcuni fattori predisponenti, tra cui l'esofago di Barrett, il reflusso gastroesofageo e probabilmente anche precedenti trattamenti radianti del mediastino. Anche l'incidenza dei tumori a cellule squamose è in crescita e appare fortemente correlata al consumo di alcolici e tabacco.

Carcinoma a cellule squamose	Adenocarcinoma
70% dei casi	25% dei casi
2/3 superiori dell'esofago	1/3 distale dell'esofago
Associato al consumo di alcolici e fumo	Associato all'esofago di Barrett
Meno del 50% dei nuovi casi	Più del 50% dei nuovi casi

La stadiazione del tumore esofageo basata sullo schema TNM è riportata nella Tabella 4.1. Nonostante si possa osservare una sopravvivenza a cinque anni superiore al 50% nei pazienti in cui la diagnosi avviene nello stadio precoce di malattia, sfortunatamente sono pochissimi i pazienti nei quali la diagnosi viene posta nello stadio I o II. Più dell'80% dei pazienti viene visto quando la malattia si trova ormai nello stadio III-IV (la maggioranza in stadio IV) con una sopravvivenza a cinque anni inferiore al 5%. La sopravvivenza complessiva (tutti gli stadi) a 5 anni è solo del 10%.

Tabella 4.1 Classificazione e stadiazione del tumore dell'esofago

Definizione TNM

Tumore primitivo (T)

- TX il tumore primitivo non può essere definito
- T0 nessuna evidenza del tumore primitivo
- Tis carcinoma *in situ*
- T1 tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
- T2 tumore che invade la muscolare propria
- T3 tumore che invade l'avventizia
- T4 tumore che invade le strutture adiacenti

Linfonodi regionali (N)

- NX i linfonodi regionali non possono essere definiti
- N0 nessuna metastasi nei linfonodi regionali
- N1 metastasi nei linfonodi regionali

Metastasi a distanza (M)

- MX la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
- M0 nessuna metastasi a distanza
- M1 metastasi a distanza

Tumori dell'esofago toracico inferiore

- M1a metastasi nei linfonodi celiaci
- M1b altre metastasi a distanza

Tumori dell'esofago medio-toracico

- M1a non applicabile
- M1b altre metastasi a distanza e/o nei linfonodi extra-regionali

Continua **Tabella 4.1**

Tumori dell'esofago toracico superiore
 M1a metastasi nei linfonodi cervicali
 M1b altre metastasi a distanza

SUDDIVISIONE IN STADI

Stadio	T	N	M
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadio III	T3	N1	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1
Stadio IVA	ogni T	ogni N	M1a
Stadio IVB	ogni T	ogni N	M1b

Publicato con il permesso dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fonte di questo materiale è l'AJCC Cancer Staging Manual, sesta edizione (2002), Springer-New York, www.springer.com

Un'accurata stadiazione è essenziale poiché la chirurgia è riservata ai pazienti negli stadi I, IIA, IIB e, solo occasionalmente, ai pazienti in stato III. La chirurgia aumenta la sopravvivenza complessiva a cinque anni, tuttavia il tasso di mortalità peri operatoria raggiunge il 10%. La chemioterapia, la radioterapia e la combinazione chemioradioterapia possono rappresentare in alcuni casi alternative alla chirurgia. Il ruolo esatto delle terapie adiuvante e neoadiuvante è tuttora indefinito. Lo stadio IV della malattia viene considerato non operabile e vengono praticate terapie palliative (chemio, radio e posizionamento di stent).

Stadio I, Stadio II	Terapia chirurgica	Fino al 50% di sopravvivenza a 5 anni
Stadio III	Chirurgia? Chemioterapia/Radioterapia?	
Stadio IV	Trattamento palliativo	Cattiva prognosi

La procedura di riferimento per la valutazione del tumore primario (stadiazione T) è la ultrasonografia endoscopica (USE). Questa è la tecnica più accurata per la definizione dell'infiltrazione della parete esofagea e per l'identificazione dei linfonodi locali. Con la USE è possibile stadiare il tumore con un'accuratezza compresa tra il 75% e il 95%, tuttavia vi sono alcune difficoltà per distinguere tra T2 e T3.

Benché la tecnica USE sia eccellente per l'identificazione dei linfonodi, la tecnica ha un'accuratezza limitata, del 55% circa, nell'identificazione di linfonodi maligni. Inoltre la penetrazione delle onde US permette una buona visualizzazione del lobo epatico sinistro e dei linfonodi distribuiti attorno all'asse celiaco, mentre la penetrazione delle onde oltre questa distanza è inadeguata per una stadiazione accurata.

Per la stadiazione dei pazienti con tumore dell'esofago viene impiegata anche la TC con mezzo di contrasto. La TC è utile per l'identificazione di metastasi epatiche e a distanza, ma è inadeguata per la stadiazione del tumore primitivo e dei linfonodi locali. Al tavolo operatorio, in un rilevante numero di pazienti, viene riscontrata una malattia in uno stadio più avanzato di quanto stimato con le tecniche di diagnostica per immagini tradizionali. La chirurgia del tumore dell'esofago presenta un elevato tasso di mortalità (fino al 20%) ed è quindi necessario evitare interventi chirurgici per quanto possibile.

Il principale impiego della PET-TC nel tumore dell'esofago riguarda la rilevazione di metastasi a distanza e la dimostrazione di recidive. È stato dimostrato che la PET-TC è la metodica più sensibile per la rilevazione di metastasi a distanza; in molti studi è stata osservata una sensibilità superiore al 90% rispetto a quella della TC, compresa solamente tra il 40% e il 70%.

Caso 1

Si tratta del caso di un paziente con una precedente diagnosi di adenocarcinoma dell'esofago distale.

Nella Figura 4.1 è riportata un'immagine MIP che mette in evidenza metastasi a distanza che non sono state identificate impiegando le tecniche convenzionali. Un piccolo linfonodo dell'asse celiaco identificato con la TC è stato valutato non patologico in base a criteri dimensionali. Mediante l'esame dell'immagine MIP è possibile rilevare una captazione esofagea anomala congrua con la presenza nota del tumore (freccia rossa) ma anche anomalie di captazione in sede costale (freccie nere) dovute ad una recente frattura a seguito di caduta (Fig. 4.1A), oltre ad un linfonodo celiaco (Fig. 4.1B) e ad uno mediastinico (freccie gialle). Nella figura 4.2 viene riportata invece l'immagine ottenuta in un differente paziente in cui la captazione è limitata all'esofago, e non vi è evidenza di malattia a distanza.

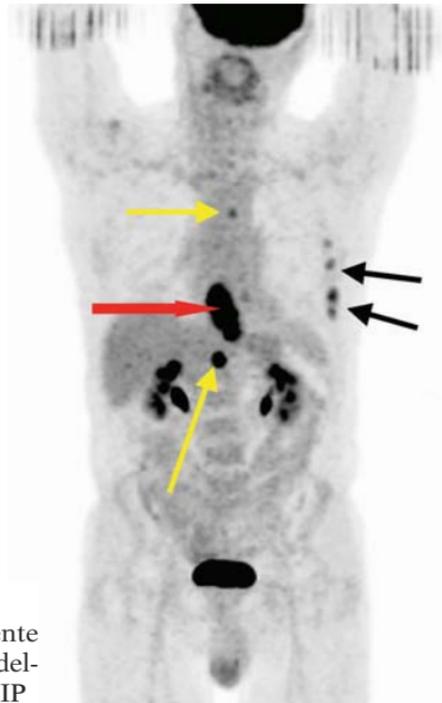


Fig. 4.1 Paziente con precedente diagnosi di adenocarcinoma dell'esofago distale. Immagine MIP

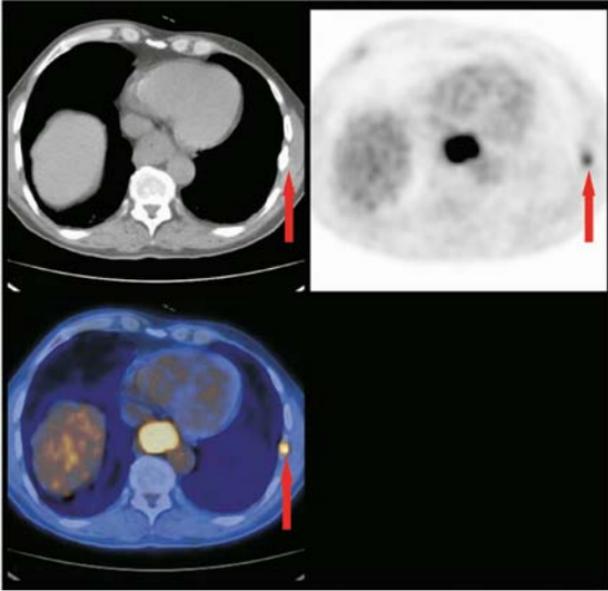


Fig. 4.1A Paziente con adenocarcinoma dell'esofago distale. Immagine assiale. La captazione a livello della costa sinistra (*freccia*) rappresenta un *riscontro occasionale* di una frattura costale per un recente trauma

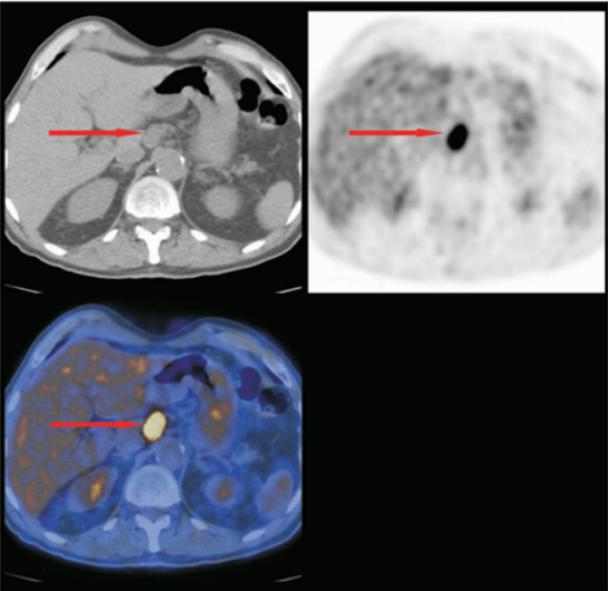


Fig. 4.1B Paziente con adenocarcinoma dell'esofago distale. Le frecce mettono in evidenza un linfonodo celiaco metastatico

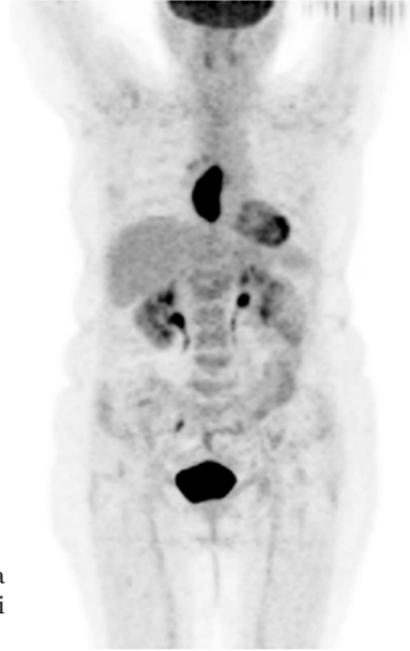


Fig. 4.2 Captazione patologica all'esofago senza evidenza di metastasi a distanza

La PET è caratterizzata da una limitata sensibilità per la rilevazione del coinvolgimento linfonodale locoregionale e non è quindi una tecnica alternativa alla USE in questa area. La PET, tuttavia, è caratterizzata da un'elevata specificità nella rilevazione del coinvolgimento linfonodale, come indicato da studi che hanno dimostrato una specificità superiore al 90%. L'impiego della PET-TC permette di ridurre il numero di interventi chirurgici non necessari poiché permette di rilevare in modo non invasivo la presenza di metastasi a distanza. In questi pazienti viene quindi praticata una chemioterapia o una chemio-radioterapia palliativa ed evitato un intervento chirurgico molto impegnativo.

STADIAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)

- **USE:** è la procedura di riferimento per la stadiazione T ed ha un'accuratezza superiore all'85%.
- **TC:** non è un indicatore attendibile di resecabilità del tumore primitivo.

- **PET-TC:** molti tumori hanno una elevata captazione di FDG, tuttavia piccole lesioni T1 e tumori gastroesofagei possono essere non rilevabili. Una stadiazione T accurata non è possibile.

STADIAZIONE DEI LINFONODI (N)

- **USE:** è una procedura migliore della TC per la stadiazione dei linfonodi locali, con un'accuratezza che è circa dell'85% per la stadiazione T e del 55% per la stadiazione locale N. È una metodica inaccurata per la valutazione della diffusione metastatica a distanza o in profondità per la limitata penetrazione in profondità degli ultrasuoni.
- **TC:** accuratezza relativamente bassa per la rilevazione di metastasi linfonodali (circa 40%).
- **PET-TC:** sensibilità superiore alla TC e specificità molto elevata (superiore al 90%).

STADIAZIONE DELLE METASTASI (M)

- **USE:** è una procedura che non viene impiegata correntemente a questo scopo; può tuttavia essere utilmente impiegata per l'esame del lobo sinistro del fegato e dell'asse celiaco.
- **TC:** accuratezza complessiva del 40%-60% per la stadiazione e l'uso più appropriato riguarda la ricerca di metastasi epatiche e surrenaliche.
- **PET-TC:** superiore alla TC e all'USE nella diagnosi di stadio IV di malattia con accuratezza superiore all'85%.

Caso 2

Si tratta del caso di un paziente con una precedente diagnosi di tumore dell'esofago medio e distale. I risultati dell'indagine PET-TC riportati nella Figura 4.3 mettono in evidenza una diffusione della malattia ai linfonodi sopra e sotto-diaframmatici e al fegato.



Fig. 4.3 Tumore esofageo che si estende dal tratto medio a quello distale, con interessamento dei linfonodi sia sovra- che sottodiaframmatici, oltre che del fegato

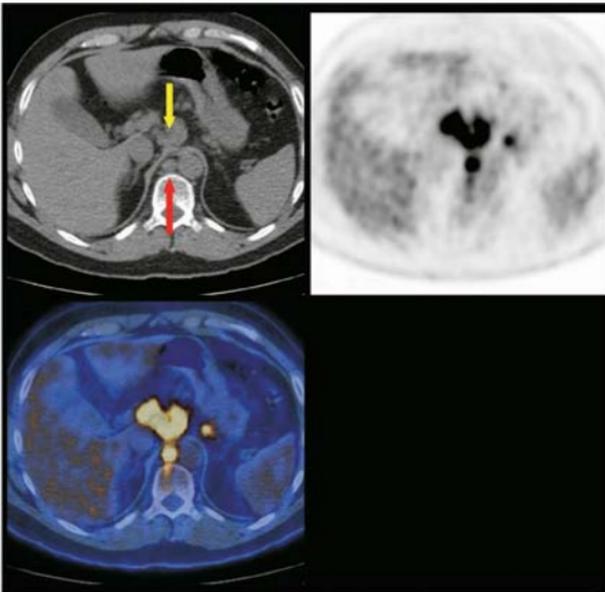


Fig. 4.3A Linfonodi metastatici della catena celiaca (*freccia gialla*) e retrocrurali (*freccia rossa*)

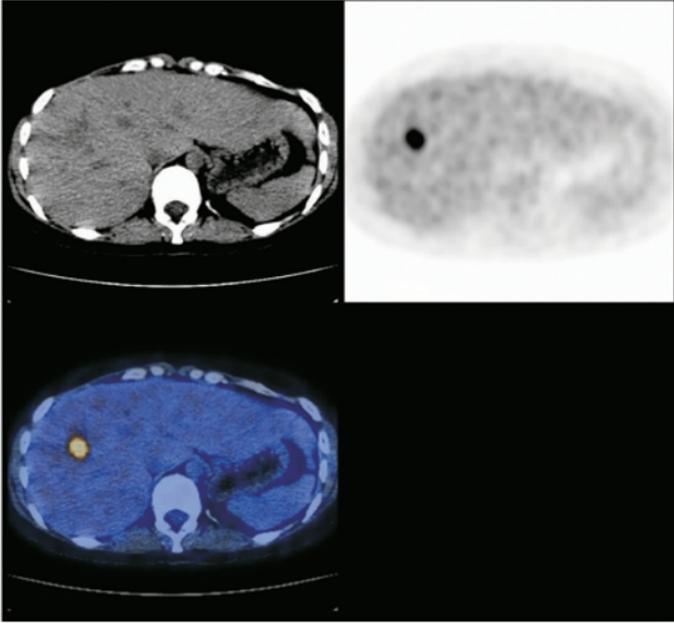


Fig. 4.3B Captazione patologica di FDG al lobo destro del fegato

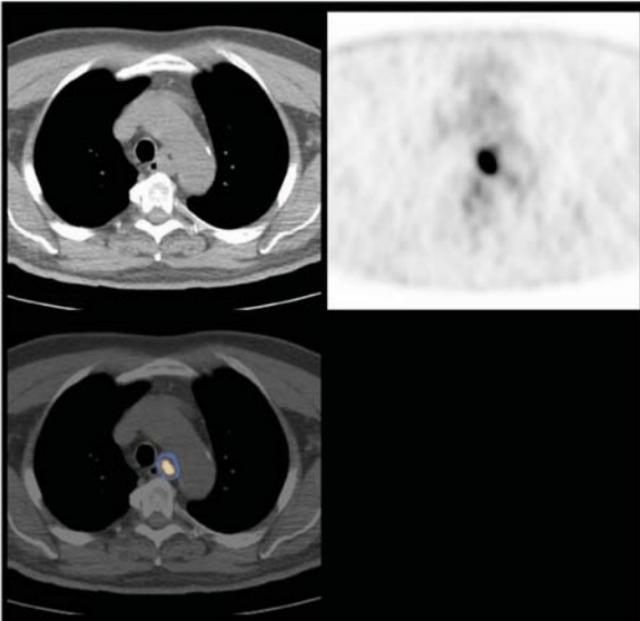


Fig. 4.3C Metastasi mediastinica

I tumori esofagei del tratto distale tendono a diffondere al di sotto del diaframma e a coinvolgere i linfonodi celiaci e mesenterici superiori ed il fegato. Tumori del terzo superiore dell'esofago tendono a coinvolgere i linfonodi mediastinici e ad estendersi al collo attraverso la catena giugulare interna.

VALUTAZIONE DI RECIDIVE DI MALATTIA

È stato dimostrato che la PET-TC è lo strumento più efficace nella diagnosi di recidive di malattia, in particolare nella sede dell'anastomosi. Nella Figura 4.4 è riportata un'immagine PET-TC coronale e una singola sezione assiale del mediastino in un paziente precedentemente sottoposto ad esofagectomia, a seguito di diagnosi di adenocarcinoma dell'esofago distale. L'immagine rivela un'area di captazione di FDG anomala nel neoesofago. L'area ipercaptante FDG è estesa lungo il neoesofago, è visibile nell'immagine coronale ed è indicata da una freccia nell'immagine assiale. Con l'esame biptico è stata dimostrata la presenza di cellule maligne nell'area ipercaptante. Si osserva, incidentalmente, un versamento pleurico nell'emittoce destro.

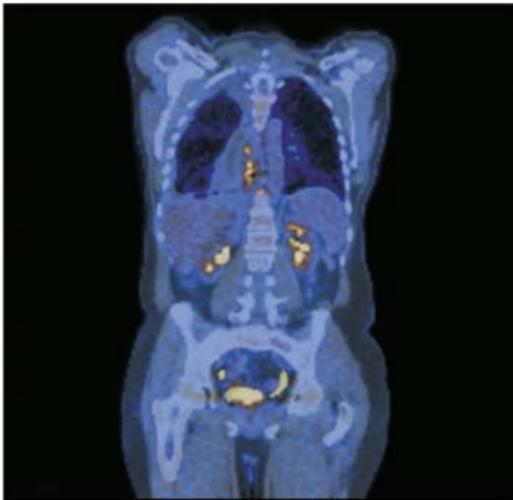


Fig. 4.4 Immagini coronali di fusione che mettono in evidenza una recidiva del neoesofago

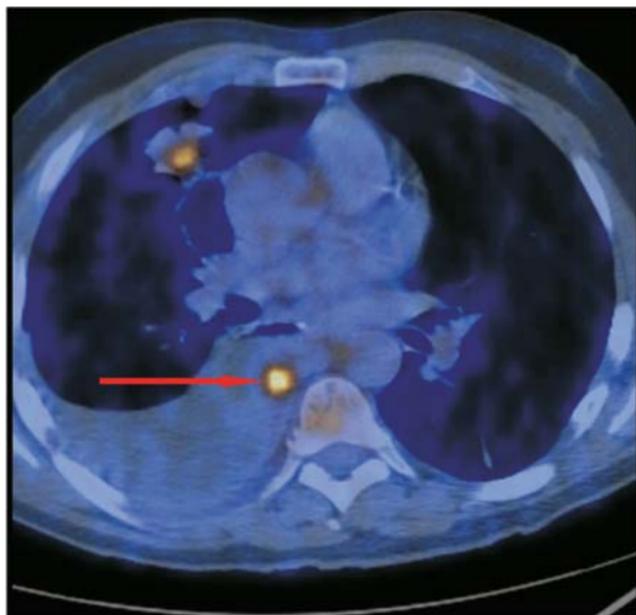


Fig. 4.4A Immagine assiale che evidenzia la presenza di recidiva intorno al punto di anastomosi (*freccia*)

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

Recenti dati di letteratura riportano la presenza di modificazioni metaboliche a seguito della chemioterapia evidenziabili con l'indagine PET-TC. In molti centri viene attualmente praticata la chemioterapia neoadiuvante nei pazienti considerati operabili dopo stadiazione eseguita con PET-TC, o TC, o USE. I risultati dell'esame PET-TC eseguito dopo la chemioterapia ma prima della chirurgia sembrano correlati ai risultati dell'esame istologico successivo alla resezione. In altre parole, quei tumori in cui una riduzione del SUV dimostrato con l'esame PET sembra indicare una risposta alla chemioterapia, sono anche quelli in cui si osserva una risposta istologica. Questa osservazione tuttavia sembra valida solo per i tumori esofagei ma non per i tumori giunzionali o per le lesioni gastriche (si veda oltre nel capitolo).

Caso 3

Si tratta del caso di un paziente sottoposto a chemioterapia neoadiuvante. Nelle Figure 4.5 e 4.6 sono riportate le imma-

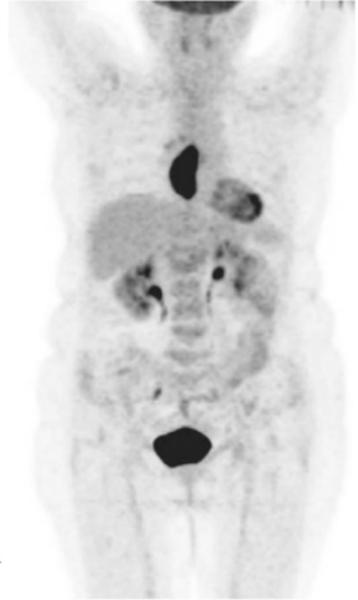


Fig. 4.5 Intensa captazione di FDG in un tumore esofageo con SUV di 15

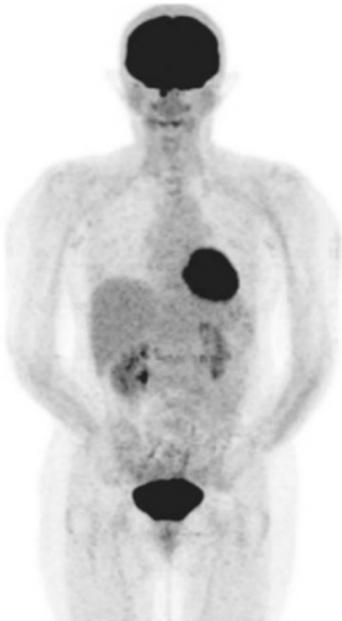


Fig. 4.6 Dopo terapia neoadiuvante il SUV si è ridotto da 15 a 2

gini MIP pre e post terapia. Il valore di SUV varia da 15 a 2 tra i due esami. Il paziente, sottoposto a esofagectomia, è rimasto in condizioni stabili nei due anni successivi all'intervento chirurgico.

I tumori della giunzione gastroesofagea sono spesso caratterizzati da una debole captazione mal differenziabile dal quadro normale

TUMORI DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA

L'impiego della PET-TC nell'indagine di pazienti con tumori della giunzione gastroesofagea è stata messa in discussione da alcuni specialisti. È chiaro che alcuni tumori gastroesofagei hanno solo una captazione modesta di FDG e possono essere difficilmente rivelabili mediante PET oppure TC. Nella Figura 4.7 si osserva solo una captazione molto modesta di

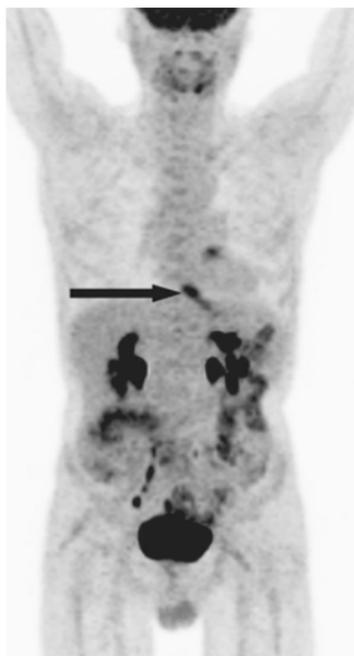


Fig. 4.7 Moderata captazione di un tumore della giunzione gastroesofagea (freccia)

FDG nell'immagine PET nel caso di un tumore noto della giunzione gastroesofagea. Il grado di captazione dei tumori in questa sede può essere molto modesto, analogo a quello che viene riscontrato fisiologicamente nell'esofago distale.

TUMORI GASTRICI

La rilevazione di piccoli tumori gastrici può essere resa difficile dalla normale captazione di FDG nella parete gastrica e dalla sua successiva eliminazione nel tratto gastroenterico. Vi sono dimostrazioni sempre più numerose che suggeriscono che la PET-TC dovrebbe essere impiegata per la ricerca di metastasi a distanza di neoplasie gastriche. La forma di neoplasia gastrica più frequente è l'adenocarcinoma; i fattori di rischio di questo tumore sono correlati al tipo di alimentazione, alla presenza di polipi e all'anemia perniziosa.

Il linfoma gastrico è la seconda forma di neoplasia gastrica per frequenza e spesso ha origine da un accumulo di tessuto linfoide associato alla mucosa in relazione ad una infezione da *Helicobacter pylori*, il così detto linfoma MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). L'incidenza di linfoma gastrico associato all'AIDS è in aumento a livello mondiale. Il ruolo della PET-TC è meglio definito per la diagnosi, stadiazione, ristadiazione, valutazione della risposta alla terapia e prognosi (si veda il Capitolo 3).

Le Figure 4.8 e 4.9 riportano immagini PET-TC esemplificative della varietà di intensità di captazione osservata nell'adenocarcinoma gastrico. Nella Figura 4.8 è rappresentata un'immagine assiale PET-TC attraverso lo stomaco, in cui è evidente un piccolo focolaio di captazione nella porzione prossimale della grande curvatura dello stomaco in corrispondenza del tumore. Nella sede della neoplasia si osserva una captazione che tuttavia non è superiore a quella osservata in condizioni fisiologiche in alcuni pazienti. Nella Figura 4.9 è rappresentata un'altra immagine assiale in cui è evidente un'intensa captazione gastrica in corrispondenza del tumore. È da rimarcare il modesto ispessimento della parete gastrica in corrispondenza del sito di captazione. Nella Figura 4.10 è rappresentata l'immagine MIP relativa al paziente della Figura 4.9.

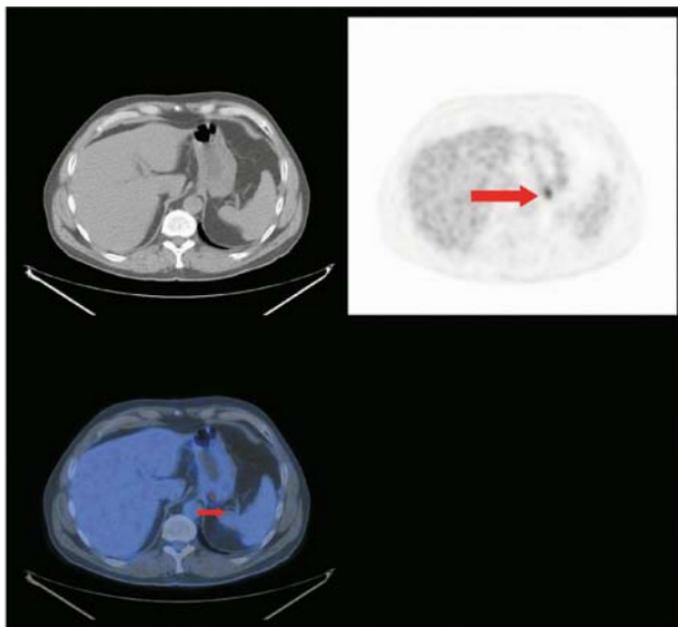


Fig. 4.8 Piccola captazione focale all'interno di un adenocarcinoma gastrico

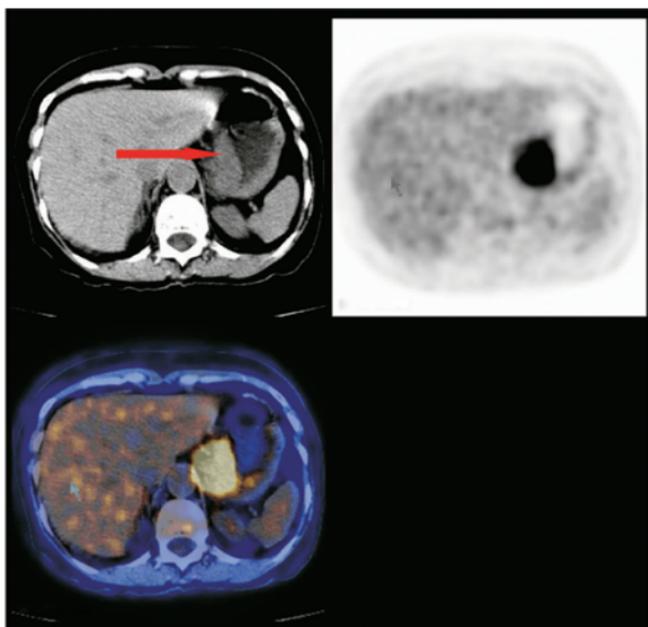


Fig. 4.9 Intensa captazione all'interno di un adenocarcinoma gastrico. Da notare l'ispessimento della parete dello stomaco (*freccia*)



Fig. 4.10 Immagine MIP dello stesso paziente della Fig. 4.9. Da notare l'intensa captazione di FDG nel quadrante addominale superiore sinistro in corrispondenza del tumore gastrico (*freccia*)

Caso 4

Si tratta del caso di un paziente con neoplasia gastrica nota considerata resecabile a seguito di stadiazione TC, USE e laparoscopia.

Nella Figura 4.11 è riportata un'immagine PET-TC in cui si osserva una captazione molto modesta nella sede del tumore gastrico ma un'estesa diffusione di malattia, caratterizzata da lesioni ipercaptanti, di piccolo volume, in sede mediastinica e nel collo che non erano state messe in evidenza con le metodiche di diagnostica per immagini tradizionali. Nella Figura 4.11 sono evidenti piccole lesioni linfonodali che non sono rilevabili nel corso della stadiazione con le tecniche di diagnostica per immagini convenzionali. Nella Figura 4.11D viene messa specificatamente in evidenza la bassa captazione di FDG del tumore gastrico primitivo.

Questi casi mettono in evidenza la variabilità di captazione degli adenocarcinomi gastrici e la difficoltà di una stadiazione accurata. Dimostrano anche il possibile utilizzo della PET-TC nella rilevazione di metastasi a distanza

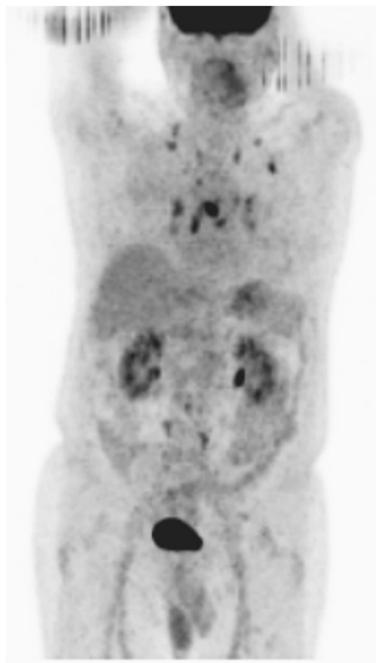


Fig. 4.11 Immagine MIP che mette in evidenza un esteso interessamento dei linfonodi del collo e mediastinici

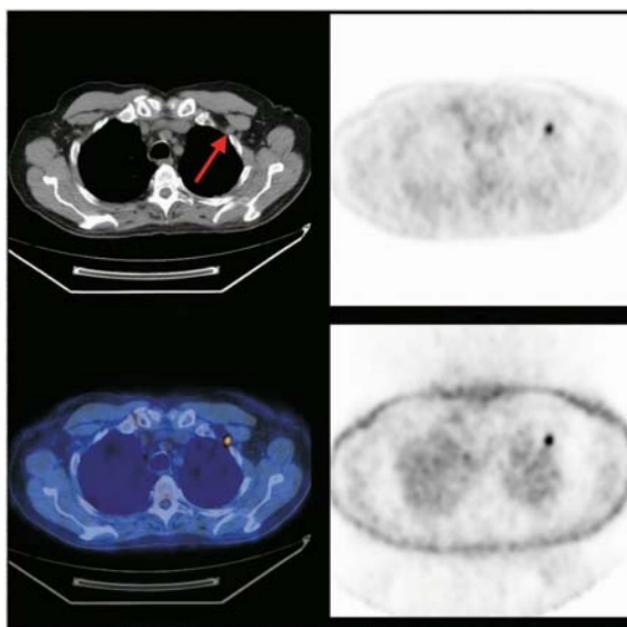


Fig. 4.11A Piccolo linfonodo retrosternale captante l'FDG

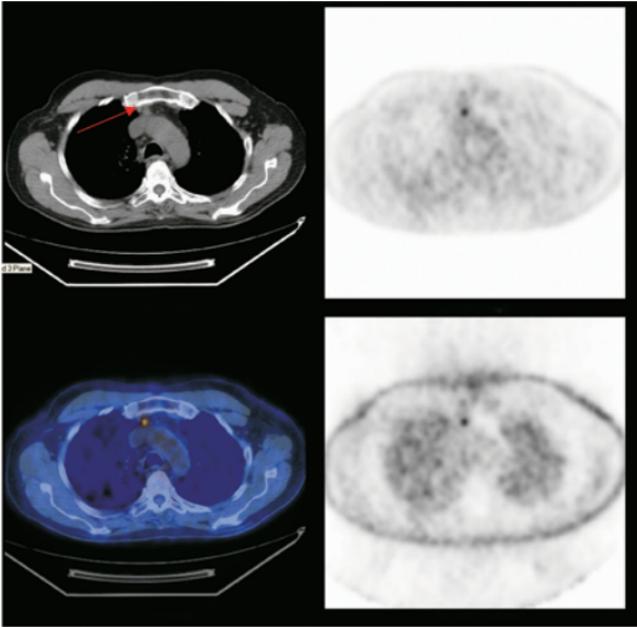


Fig. 4.11B Piccolo linfonodo mediastinico captante l'FDG

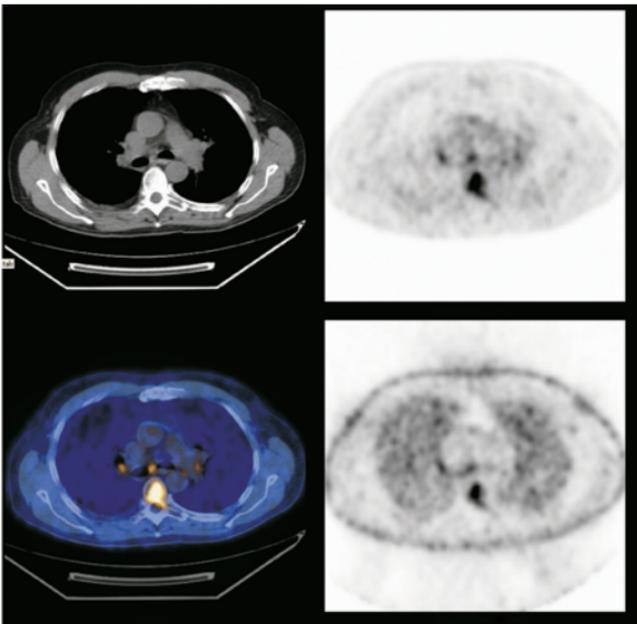


Fig. 4.11C Metastasi scheletrica in un corpo vertebrale

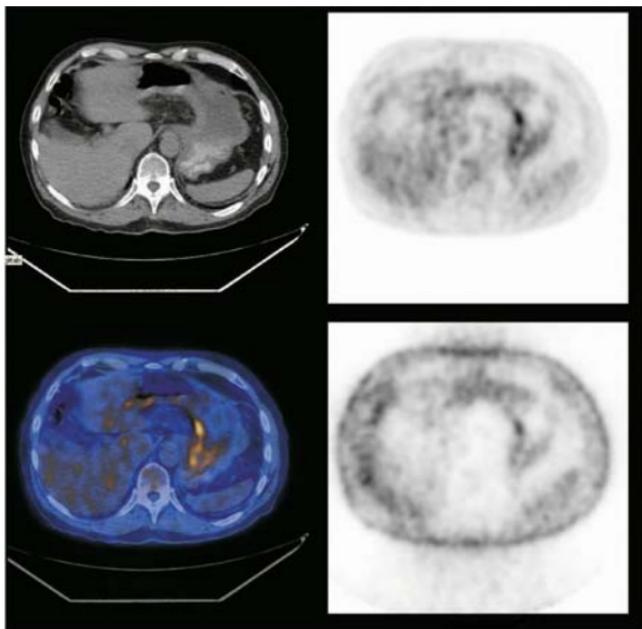


Fig. 4.11D La captazione di FDG di questo tumore gastrico è piuttosto lieve e può essere scambiata per fisiologica

Nelle Figure 4.12 e 4.13 sono rappresentate le immagini MIP e assiali in un paziente con linfoma MALT dello stomaco. Questi pazienti non vengono trattati chirurgicamente poiché in questa neoplasia si verifica tendenzialmente una buona risposta alla chemioterapia. Nella Figura 4.14 è riportata un'immagine MIP dopo terapia in cui si osserva una completa risposta al trattamento.

Nella Figura 4.15 è rappresentata un'immagine assiale in cui si osserva una bassa captazione di FDG nel lume intestinale. Questa osservazione può risultare da una fisiologica escrezione di FDG nel lume intestinale. In questo caso, tuttavia, la captazione è associata alla presenza di una gastro-duodenite che coinvolge il piloro e il duodeno prossimale.



Fig. 4.12 Intensa captazione di un linfoma gastrico prima del trattamento

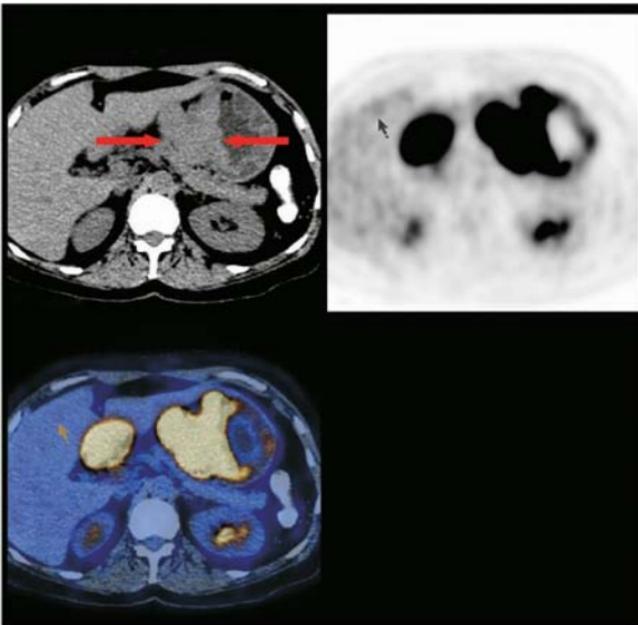


Fig. 4.13 Intensa captazione di un linfoma gastrico prima del trattamento. Da notare il significativo ispessimento esofitico, spesso presente nei linfomi gastrointestinali (*freccia*)

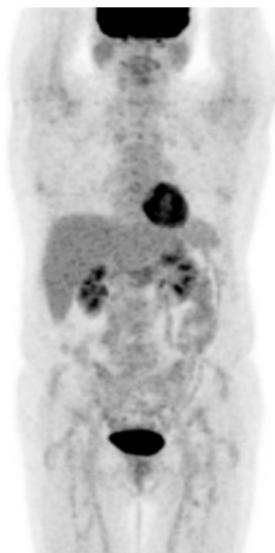


Fig. 4.14 Normale captazione nello stesso paziente, dopo terapia. Da notare la completa risposta metabolica al trattamento

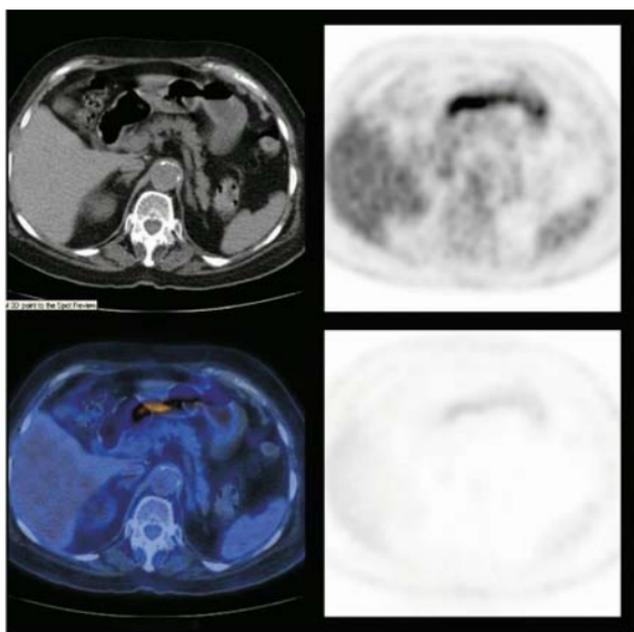


Fig. 4.15 Captazione di FDG a livello del piloro in una gastrite del piloro con interessamento del duodeno. Un quadro fisiologico simile è a volte osservato a causa della secrezione di FDG nel lume intestinale

Indicazioni per la PET-TC

Stadiazione preoperatoria per identificare metastasi linfonodali e a distanza

Riconoscimento di recidive

Valutazione della risposta al trattamento (anche alla chemioterapia) e, forse...

predire la risposta al trattamento e la prognosi ma...

attenzione particolare all'uso della PET-TC nei tumori gastrici diversi dal linfoma.

Falsi positivi e falsi negativi – I possibili artefatti**Falsi negativi**

Tumori T1 di piccole dimensioni

Lesioni linfonodali a breve distanza dal tumore primitivo

Linite plastica

Metastasi peritoneali

Falsi positivi

Gastrite

Esofago di Barrett

Esofagiti

Normale attività gastrica

Normale secrezione gastrica

VARIAZIONE DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA

Nei centri in cui si pratica la stadiazione preoperatoria dei tumori esofagei mediante PET-TC è stato osservato un profondo cambiamento nella gestione dei pazienti, alla luce delle osservazioni PET-TC. In alcuni centri si è osservata una riduzione degli interventi di esofagectomia superiore al 40%. Studi recenti hanno dimostrato che l'indagine PET-TC eseguita prima e dopo chemioterapia neoadiuvante permette di identificare i pazienti nei quali si è verificata una risposta istologica al trattamento.