

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”



Dipartimento Scienze biomorfologiche e funzionali
Dottorato di Ricerca in
“IMAGING MOLECOLARE”
(XXIII° ciclo)

METODICHE DI IMAGING NEI TUMORI
MALIGNI MULTIPLI PRIMITIVI

RELATORE:
CH.MO PROF.
MARCO SALVATORE

Candidato:
DR. FERDINANDO CHIACCHIO

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Indice

Premesse	pag. 3
Nosografia	pag. 7
Definizione	pag. 11
Classificazione	pag. 12
Imaging dei TMMP	pag. 14
Casistica	pag. 37
Conclusioni	pag. 39
Iconografia	pag. 42
Bibliografia	pag. 52

Premesse

I tumori maligni multipli primitivi (TMMP) sono un argomento affascinante e di grande attualità.

Dopo la prima segnalazione alla fine del XIX secolo di Billroth (1889) di un paziente con neoplasie multiple, al quale fu diagnosticato un carcinoma gastrico dopo l'asportazione di un epitelioma spinocellulare dell'orecchio esterno, i TMMP rimasero solo una curiosità medica con sporadiche segnalazioni fino alla classificazione di Warren e Gates ^[56] del 1932, che selezionarono 1259 casi tra quelli riportati in letteratura e quelli riscontrati dai loro esami autoptici.

La loro incidenza è attualmente in aumento e sarà sicuramente in crescita nei prossimi anni per diversi fattori, quali l'allungamento della vita media, la maggior incidenza di trattamenti in fase precoce, la qualità del follow-up oncologico e, non in ultimo, il miglioramento prognostico di molti tumori grazie al rilevante progresso delle terapie oncologiche (chirurgiche e mediche) con

percentuali di guarigioni e di sopravvivenze inimmaginabili in passato (sopravvivenza complessiva a 5 anni del 79% per i tumori insorti in età pediatrica e del 66% per quelli dell'adulto)^[19]

Una parte di questi pazienti può sviluppare ulteriori neoplasie per motivi apparentemente casuali (ovvero al momento non comprensibili alla luce delle attuali conoscenze biomediche), o per fattori definiti: genetici, ambientali, ormonali, immunologici o iatrogeni (conseguenti alle stesse terapie oncologiche).

Al fine di una maggiore comprensione dell'argomento per la vastità e per le difficoltà che si incontrano nel tentativo di fare ordine sulla mole di informazioni presenti, si è cercato di fare una selezione dei TMMP escludendo quelle associazioni che comprendessero neoplasie del sistema emopoietico (leucemia, linfomi, ecc.) ed il basalioma cutaneo. L'interesse principale è stato rivolto verso quei casi che possono più frequentemente essere osservati in un reparto di chirurgia generale, ritenendo più utile focalizzare l'attenzione verso i TMMP che possano coinvolgere stomaco, colon, esofago, pancreas, mammella,

tiroide, utero, ovaio, vie urinarie, piuttosto che approfondire argomenti di interesse oltremodo specialistico (ORL, neurochirurgia, etc).

Dopo un breve tentativo di inquadramento nosografico e classificativo, peraltro non ancora standardizzato nella medicina di oggi, lo scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare attraverso una revisione della recente letteratura scientifica il ruolo delle metodiche di imaging nella diagnosi dei TMMP sincroni per valutarne una possibile adozione routinaria o per proporre nuovi algoritmi diagnostici.

Nosografia

L'incidenza dei tumori multipli è attualmente in aumento e sarà sicuramente in crescita nei prossimi anni per diversi fattori, quali l'incremento delle neoplasie, l'allungamento della vita media, la maggior incidenza di trattamenti in fase precoce, la qualità del follow-up oncologico e, non in ultimo, il miglioramento prognostico di alcune neoplasie. [12]

A dispetto di un significativo miglioramento del trattamento oncologico, va sottolineato che accanto all'aumentata incidenza di neoplasie [23], in Italia anche la prevalenza ed il numero di morti complessivi per anno di pazienti affetti da cancro hanno un trend in crescita sia a livello nazionale che nella nostra regione.

La mortalità complessiva per cancro assume un rilievo sociale sempre più significativo. Esaminando i dati ISTAT disponibili in web al sito, si possono confrontare in diversi periodi di studio in Italia ed in Campania le diverse cause di morte e si può notare come la mortalità per cancro sia l'unico parametro in rilevante

aumento sia globalmente che in percentuale rapportato con le altre patologie e/o accidenti traumatici (fig. 1).

Sempre più spesso siamo portati ad osservare pazienti che guariscono da un tumore maligno e/o pazienti che a 5 o più anni dal trattamento siano liberi da malattia. Una parte di questi pazienti può sviluppare ulteriori neoplasie per motivi apparentemente casuali (ovvero al momento non comprensibili alla luce delle attuali conoscenze biomediche), o per fattori definiti: genetici, ambientali, ormonali, immunologici, iatrogenici (conseguenti alle stesse terapie oncologiche) o virali.

In alcuni casi si tratta di sindromi ereditarie codificate, la cui alterazione genetica è studiata in dettaglio. Esistono tuttavia altre associazioni di neoplasie maligne, che non rientrano in quelle conosciute e che non sono state ordinate dal punto di vista nosografico.

Esaminando la maggior parte di lavori scientifici in materia, si possono consultare numerosi case report e casistiche (derivate da studi autoptici o retrospettivi), senza tuttavia poter giungere a

conclusioni definitive ed univoche circa l'incidenza del problema, e soprattutto circa le implicazioni cliniche e prognostiche. Va inoltre considerata la difficoltà anche di poter condurre studi retrospettivi precisi in casi con "index tumor" molto lontani nel tempo con informazioni cliniche assolutamente incomplete.

Al fine di una maggiore comprensione dell'argomento per la vastità e per le difficoltà che si incontrano nel tentativo di fare ordine sulla mole di informazioni attuali, abbiamo cercato di fare una selezione in letteratura, escludendo dalla trattazione quelle associazioni che comprendessero il basalioma cutaneo, che ha caratteristiche biologiche particolari.

L'interesse della comunità scientifica si sta rivolgendo ai tumori multipli sempre con più interesse. Se si interroga on line un motore di ricerca come la National Library, si può vedere come la produzione scientifica nell'ultimo biennio sia relativamente ricca, sebbene sensibilmente inferiore a quella relativa ad alcune delle

neoplasie più frequentemente osservate (mammella, colon, polmone, stomaco o pancreas) (fig. 2-3).

La produzione scientifica in tema di TMMP ha inoltre una tipologia decisamente diversa se raffrontata a quella di alcuni dei tumori più dettagliatamente studiati. Come si può notare in fig. 4 la maggior parte di lavori sono studi retrospettivi o case reports con le ben note limitazioni di valenza scientifica caratteristiche di questo tipo di ricerche.

A ciò va inoltre aggiunto che anche le informazioni valide per uno studio retrospettivo possono essere irreparabilmente compromesse da alcune variabili come la grande latenza tra due eventi neoplastici o la differente sede di trattamento tra gli stessi, per cui può risultare particolarmente difficile, se non impossibile, disporre di informazioni scientificamente complete e valide circa tutti i dati clinici necessari (stadio, istotipo, immunoistochimica, trattamenti, etc).

Definizione

Tumori multipli primitivi vennero definiti quei tumori insorti in un singolo paziente che presentavano le seguenti caratteristiche cliniche ed istologiche: 1) tumori chiaramente maligni dal punto di vista istopatologico; 2) geograficamente distinti e non connessi da alterazioni sottomucose o intraepiteliali (concetto attuale di skip metastasis); 3) con esclusa la possibilità che il secondo tumore sia una metastasi del primo.

Moertel ^[33] nel 1961 suddivise i tumori multipli in: simultanei, sincroni e metacroni quando rispettivamente la diagnosi del primo tumore (**index tumor**) e del secondo è contemporanea oppure intercorre un intervallo di tempo inferiore o superiore ai 6 mesi.

Classificazione

Per una corretta classificazione delle MPM si devono considerare diversi parametri, come quelli temporali, istologici, anatomo-topografici ed anatomo-funzionali.

La classificazione **temporale** si rifà necessariamente a quanto stabilito in passato che vede i MPM divisi in **simultanei, sincroni e metacroni**, in rapporto all'intervallo, ovvero se la seconda (o le successive) neoplasie insorgono contemporaneamente o a distanza di più o meno sei mesi dal cosiddetto "index tumor". Il tempo intercorrente tra una neoplasia e l'altra, come pure è fondamentale lo **stadio della neoplasia** sia dell'index tumor che dei successivi.

La classificazione **istologica** deve tener conto dell'istotipo dell'index tumor (emopoietico, epiteliale, connettivale, ecc) e dei successivi o collaterali.

Quella **anatomo - topografica** seleziona i pazienti in base all'interessamento monorgano, di organi pari, pluriorgani o di

diversi tessuti, mentre quella **anatomo-funzionale** mette in risalto se TMMP appartengono a differenti apparati (respiratorio, digerente, endocrino, etc)

Una combinazione di questi parametri può portare ad un ampio spettro di associazioni, sebbene problemi classificativi possono facilmente emergere alla diagnosi (simultanea o metacrona) della seconda neoplasia, che spesso avviene a notevole distanza di tempo.

Imaging dei TMMP

Le difficoltà nel programmare in modo adeguato l'associazione e la successione delle varie metodiche per le associazioni non codificate dei TMMP dipendono da vari fattori. In primo luogo attualmente sono solo parzialmente noti i meccanismi biologici che li determinano, inoltre le diverse neoplasie presentano associazioni variabili e variegata e possono insorgere in modo simultaneo, sincrono o a distanza di tempo.

L'analisi delle principali associazioni non convenzionali dei tumori nelle diverse casistiche evidenzia che le neoplasie definite *index tumor*, a cui più frequentemente si associano altri tumori primitivi sono quelle polmonari, esofagee, del distretto testa e collo, genito-urinarie, gastro-intestinali ed il melanoma; ed inoltre che le seconde neoplasie di solito insorgono in distretti prognosticamente sfavorevoli.

La diagnosi precoce di tali lesioni è importante per un miglioramento dei risultati assistenziali.

Al momento vengono impiegate di prassi nella diagnostica di primo livello metodiche di diagnostica per immagini che si basano sul rilievo di dati morfologici, che, anche se molto precisi ed accurati, presentano dei limiti nell'individuazione ed interpretazione di lesioni neoplastiche con livelli di accuratezza diagnostica insufficienti per una precisa stadiazione specie di lesioni multiple ed indipendenti.

Nessun protocollo diagnostico e/o di stadiazione può prescindere dall'utilizzo di procedure radiologiche o medico-nucleari che vengono comunemente denominate metodiche di imaging.

Volendo analizzare la possibilità di individuare lesioni sincrone partendo da un index tumor dobbiamo partire dalle principali metodiche ad imaging utilizzate per le varie neoplasie.

Le **neoplasie polmonari**, e più in generale dell'apparato respiratorio, vengono ricercate in prima istanza con radiografia standard del torace e con la broncoscopia. Secondo uno studio

condotto da Wax ^[57] nel 2002 per scoprire eventuali lesioni sincrone, la radiografia tradizionale del torace, presenta un'accuratezza del 70%, rispetto al 90% della TAC, la broncoscopia si assesta intorno al 50%, invece la PET-TC quasi del 100%, un valore predittivo positivo pari all'80%, ed una accuratezza dell'80%. Si deduce quindi che la PET TC permette l'individuazione delle lesioni associate a neoplasie a carico dei polmoni nella quasi totalità dei casi.

Quando l'index tumor è localizzato alla parte alta dell'apparato digerente (**esofago e stomaco**) i protocolli attuali prevedono una associazione tra esami endoscopici e TAC di stadiazione. Per **fegato e pancreas** si utilizza in prima istanza l'ecografia ed in un secondo momento la TAC e la RMN o, nel caso di lesioni delle vie biliari la colangio-RMN e l'ERCP.

Un discorso a parte meritano invece le lesioni del **colon retto**, qui alla tradizionale colonscopia a fibre ottiche che offre il vantaggio della visione diretta dell'eventuale lesione e la sua

possibile tipizzazione istologica si è affiancata negli ultimi anni la *Computed tomography colonography* conosciuta anche come Colonscopia Virtuale (CTC).

La CTC , non è una tecnica invasiva , non richiede sedazione e può essere considerata sicura date le basse percentuali di lesioni iatrogene associate (0,04% di perforazioni del colon). Questa metodica presenta alcuni limiti che sono peraltro comune alle altre metodiche ad imaging quali la possibilità di falsi negativi (causati dall'incompleta distensione del colon) o di falsi positivi (es. tracce di feci interpretate come polipi), e ovviamente l'impossibilità di effettuare biopsie o polipectomie. Attualmente la CTC viene utilizzata in particolare in quei pazienti con colonscopia incompleta, in quanto la metodica non vuole essere sostitutiva alla convenzionale colonscopia a fibre ottiche, ma integrativa nei casi in cui non è possibile eseguire l'esame tradizionale o, cosa particolarmente rilevante per i TMMP, per rilevare lesioni extracoliche.

Uno studio epidemiologico svolto da Xiong ^[59] nel 2005

confrontava 17 studi condotti da diversi autori [20,22,38] che esaminavano le anomalie extracoliche riscontrabili alla CTC in un totale complessivo di 3488 pazienti. In totale il 40% dei pazienti presentava almeno un'ulteriore lesione; sono stati individuati 2,7 % di tumori extracolici (di cui lo 0,9% NOMO). Nel 14% dei pazienti è stato necessario un' approfondimento diagnostico mentre lo 0,9 % dei pazienti richiedeva invece cure immediate.

In uno studio effettuato da Fenlon [15] su 3/29 pazienti con cancro distale occlusivo invalicabile endoscopicamente presentavano un cancro prossimale sincrono alla CTC. In un altro studio condotto da Neri^[36], la CTC ha permesso di individuare su 29 pazienti con colonscopia incompleta 10 carcinomi colon-rettale e 3 tumori sincroni sfuggiti alla colonscopia classica.

Joo Hee Kim^[26] riporta dopo CTC in 75 pazienti con carcinoma colon-rettale occlusivo 6 tumori sincroni (9%); di cui 3 nella

porzione di colon prossimale all'occlusione e 3 distali con accuratezza del 96% , sensibilità dell'83% e specificità del 98%.

Un'interessante e recente applicazione clinica è rappresentata dall'integrazione tra PET-TC e la PET-TC Colongrafia in cui viene associata alla comune PET-TC anche la colonscopia virtuale con successiva ricostruzione tridimensionale delle immagini. Gli Autori che descrivono tale metodica sottolineano, a fronte di un incremento di circa 30 min. per l'esecuzione della colonscopia virtuale, la buona accuratezza per le lesioni coliche sia in termini di individuazione delle lesioni che per la loro caratterizzazione in base all'accumulo del radiocomposto.

Per potere individuare ulteriori neoplasie primitive è indispensabile eseguire scansioni "total body", attualmente le metodiche che adoperato tale procedura sono quattro di queste abbiamo analizzato sensibilità e specificità nei confronti dei TMMP sincroni e simultanei.

La metodica attualmente più diffusa, inserita anche nei vari protocolli di stadiazione preoperatoria è la **Tomografia Computerizzata (TC)** con mezzo di contrasto, che consente una valutazione globale del corpo intero (“total-body”) con l’acquisizione multi-strato (definita volumetrica) in tempi rapidi con una risoluzione temporale estremamente vantaggiosa. Nelle sue varie applicazioni, la metodica permette la visualizzazione della neoplasia primitiva associata alla valutazione degli organi adiacenti e/o a distanza per la ricerca di eventuali ulteriori neoplasie sfruttando, appunto, la valutazione “total-body” con l’acquisizione volumetrica.

Una recente evoluzione di questa metodica è rappresentata dalla TC multidetettoriale (MDTC) che consente la ricostruzione tridimensionale delle strutture, sia parenchimali che cave, analizzate. La possibilità di utilizzare mezzi di contrasto incrementa ulteriormente la risoluzione dei vari tessuti, ma non permette allo stato di distinguere tra lesioni benigne o maligne ed in quest’ultimo caso tra neoplasie primitive o ripetitive. Solo il

campionamento bioptico tessutale eseguito sotto guida TC consente nella maggioranza dei casi la caratterizzazione cellulare con dunque informazioni diagnostiche per la diagnosi differenziale tra lesioni neoplastiche benigne e maligne.

Inoltre nonostante le interessanti prospettive offerte dalla MDTC nell'esatta individuazione di una neoplasia grazie all'alta risoluzione tridimensionale, questa metodica focalizza un determinato organo e pertanto non può essere considerata una tecnica di scelta per l'individuazione di tumori sincroni.

In generale la letteratura internazionale attesta la sensibilità della TC per la scoperta di ulteriori neoplasie intorno al 50%. Ciò rende questa metodica non particolarmente adatta per la ricerca di TMMP specie se sincroni.

La disponibilità in tempi relativamente recenti di metodiche che consentono di ottenere informazioni in modo incruento del metabolismo cellulare, quali la **Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)**, ha reso possibile una precoce e corretta

valutazione in vivo delle neoplasie, delle alterazioni molecolari realizzando l'approccio diagnostico dell'imaging molecolare.

Il concetto dell'imaging molecolare appare di particolare rilevanza nell'ambito sia della diagnosi che della corretta stadiazione delle neoplasie, in quanto le alterazioni molecolari precedono le modifiche morfo-strutturali che si verificano nelle lesioni neoplastiche.

La possibilità di valutare in vivo il metabolismo dei tessuti ha permesso alla PET di identificare le lesioni neoplastiche maligne come aree di aumentata concentrazione del tracciante radioattivo. La possibilità di studiare il metabolismo dei tessuti in vivo e di dimostrare alterazioni molecolari apre pertanto interessanti orizzonti nella caratterizzazione delle neoplasie, così come nella determinazione della loro reale estensione.

Il radiocomposto maggiormente impiegato nella pratica clinica e nello studio delle neoplasie è il desossiglucosio (DG), uno zucchero il quale viene marcato con Fluoro-18 (^{18}F) marcato ottenendo il fluoro-18 desossiglucosio (^{18}F -FDG). Il ^{18}F -FDG si

fissa attivamente a livello cellulare attraverso i trasportatori del glucosio, viene fosforilato e non più metabolizzato e rimane pertanto intrappolato all'interno delle cellule dove può essere rilevato come sito di ipercaptazione dai tomografi PET. Le lesioni neoplastiche concentrano più intensamente dei tessuti normali il radiocomposto e sono pertanto riconoscibili come aree di aumentata concentrazione radioattiva, che può essere quantizzata e monitorata nel tempo.

I tomografi PET forniscono sezioni topografiche di tutto il corpo in particolare, secondo pianificazione coronali, sagittali e trasassiali, individuando e localizzando la presenza di lesioni neoplastiche in base all'aumentata concentrazione del ^{18}F -FDG con una risoluzione spaziale di circa 5 mm.

Esiste un'ampia letteratura che ha dimostrato come la PET con FDG-18 presenti un'accuratezza diagnostica superiore, e conseguentemente sia in grado di migliorare la stadiazione di molte forme neoplastiche, rispetto alla diagnostica per immagini convenzionale ed in particolare rispetto alla TC con mdc sia in

fase di diagnosi che di stadiazione, dove le informazioni diagnostiche fornite dalla ^{18}F -FDG PET possono determinare modificazioni della gestione del paziente in oltre il 30% dei casi[31]. Inoltre la PET può fornire dati aggiuntivi nella valutazione dell'efficacia della terapia, nonché nella eventuale ripresa di malattia nella fase di follow-up.

Tuttavia, il limite di questa metodica consiste nella scarsa risoluzione spaziale in senso anatomico, soprattutto in alcuni distretti del corpo (capo-collo, mediastino e scavo pelvico) e ciò rende in alcuni casi difficoltoso localizzare le lesioni neoplastiche o distinguere con sicurezza le aree iperattive, espressione di un processo patologico da quelle che corrispondono a concentrazione fisiologica (strutture muscolari o circoscritte zone di iperattività nel lume intestinale), a ciò si aggiunge la mancata distinzione qualitativa tra tessuto infiammatorio e neoplastico e la difficile valutazione di alcuni organi ad elevata concentrazione di FDG (tiroide, vescica).

Si è avvertita pertanto l'esigenza di valutare i reperti forniti dalle

immagini metaboliche della PET facendo riferimento anche alle immagini anatomiche della TC o della RM. La fusione visiva di confronto qualitativo delle immagini è tuttavia frequentemente difficoltosa se non impossibile, poiché le indagini TC o RM non sono sempre disponibili, possono essere cronologicamente non coincidenti o risultare tecnicamente non adeguate per un confronto diretto. Va osservato, inoltre, che anche disponendo di immagini ottimali per un confronto, se si vogliono realizzare immagini di fusione bisogna ricorrere a complessi software che pongono numerosi problemi tecnici e richiedono tempi certamente non brevi. Questa problematica di grande rilevanza nella pratica clinica ha spinto le ditte produttrici di apparecchiature a ricercare una soluzione ottimale, che è stata realizzata mediante l'abbinamento di un tomografo PET di alta fascia qualitativa con un tomografo TC multislice, utilizzando un unico lettino creando così un'apparecchiatura "ibrida" definita PET.

La **PET-TC** si basa sulla fusione dei dati morfo-funzionali

ottenuti tramite la PET e le immagini anatomico-strutturali della TC analizzando immagini topografiche di fusione perfettamente sovrapponibili che offrono il vantaggio di una accurata corrispondenza tra aree di captazione fisiologica e/o patologica e relative sedi anatomiche di riferimento, aspetto fondamentale per una corretta interpretazione delle immagini PET che, così valutate, hanno determinato un notevole incremento del potere diagnostico di tale metodica per immagini^[2,4]. In particolare i tomografi PET-TC consentono di eseguire la registrazione delle immagini trasmissive in tempi molto brevi, inferiori ad un minuto, e subito dopo, in sequenza immediata, l'acquisizione dello studio PET. Le immagini emmissive sono acquisite, previo posizionamento del paziente sul lettino, circa 60 minuti dopo la somministrazione endovenosa di ^{18}F -FDG (370MBq).

La coregistrazione delle immagini TC e delle immagini PET può comportare artefatti determinati oltre che da movimenti del paziente, soprattutto riguardanti il capo-collo, da differenti condizioni respiratorie durante le due acquisizioni. Le immagini

TC possono essere acquisite in condizioni di apnea dopo massima espirazione o di apnea dopo massima inspirazione, mentre nel corso dell'acquisizione PET di un singolo lettino, della durata di 3-5 minuti, il paziente respira normalmente. Per ridurre gli artefatti soprattutto in corrispondenza delle regioni immediatamente sopra o sotto il diaframma, è risultato utile eseguire la scansione TC in condizioni di apnea dopo una normale espirazione. L'eventuale presenza di artefatti rende consigliabile procedere ad una valutazione particolarmente accurata, esaminando separatamente le immagini emmissive e le immagini trasmissive.

La disponibilità di tomografi PET-TC apre prospettive di sviluppo dell'imaging metabolico ancora non del tutto definite ma potenzialmente molto rilevanti, con possibilità non solo di aumentare l'accuratezza diagnostica di molte indicazioni già riconosciute come appropriate, ma anche di affrontare problemi di precisazione diagnostica e di stadiazione in neoplasie.

La PET-TC, per le sue caratteristiche di indagine in grado di esplorare tutto il corpo e di localizzare con precisione le lesioni (anche multiple come nel caso dei MPM sincroni), presenta notevoli vantaggi, tra cui un miglioramento della accuratezza diagnostica soprattutto per quanto riguarda la valutazione dei parametri N e M dei tumori; è stata anche documentata una più elevata sensibilità e specificità della PET-TC rispetto a quelle di TC e PET valutate singolarmente.

La metodica riesce ad indagare in un' unica sessione dalla teca cranica alle estremità inferiori rilevando in tutti i distretti emissioni atipiche del radiocomposto con una buona accuratezza; l'integrazione con le immagini TC riesce a ridurre i falsi positivi ed a dare una precisa localizzazione topografica ai siti di emissione rilevati. Prendendo come parametro di riferimento la stadiazione TNM la PET-TC presenta per i vari parametri, valori di sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica rispettivamente del 80, 93 e 94 %.

L'impiego di mezzi di contrasto per l'esecuzione dell'esame TC

in corso di PET-TC sia per os che per endovena, consente la visualizzazione delle anse intestinali, e delle strutture vascolari e facilita, dunque, l'interpretazione delle aree patologiche sede di lesioni neoplastiche.

I lavori che riportano dati di confronto fra la PET e la PET-TC hanno dimostrato che quest'ultima fornisce dati aggiuntivi nella stadiazione pre-trattamento dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, con un miglioramento dell'accuratezza diagnostica soprattutto per quanto riguarda la valutazione dei parametri N e M. È stata anche documentata una più elevata sensibilità e specificità della PET-TC rispetto alla sola PET, nella dimostrazione di ripresa di malattia per il carcinoma del colon-retto, il carcinoma ovarico ed il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

E' stato inoltre ampiamente documentato che la PET-TC presenta notevoli vantaggi rispetto alla PET nella localizzazione ed interpretazione delle lesioni con aumentato metabolismo soprattutto per distretti corporei con notevole complessità

anatomica ed in tutti i casi in cui la normale anatomia è stata alterata da terapie chirurgiche e/o radianti.

I limiti attuali della PET-TC riguardano le lesioni gastriche, specie quelle di piccole dimensioni, in cui la concentrazione del radiocomposto è limitata; quali l'early gastric cancer, le lesioni epatiche profonde, le neoplasie renali (specie quelle a cellule renali), i carcinomi prostatici, quelli ossei ed in alcuni casi anche quelli mammari ed in generale tutte quelle lesioni che non hanno un' elevata captazione di ^{18}F -FDG.

A ciò bisogna aggiungere che la sua applicazione è condizionata dall'elevato costo e dalla scarsa diffusione, limitata solo a pochi centri specializzati, e dalle linee guida elaborate della legislazione europea sul limite di radiazioni che possono essere emesse per ogni sessione diagnostica di primo livello non compatibili con la PET-TC che di conseguenza non può essere utilizzata per la prevenzione secondaria né come metodica di screening di massa.

Le indicazioni attuali della PET-TC sono sintetizzate in tabella 3 e

riguardano la stadiazione di neoplasie situate in distretti corporei che presentano una particolare complessità anatomica (capocollo, mediastino, scavo pelvico); la stadiazione di neoplasie in cui risulti di particolare importanza valutare l'eventuale interessamento linfonodale (carcinoma non a piccole cellule del polmone in fase di pre-trattamento o nel carcinoma ovarico e del colon-retto nel sospetto di ripresa di malattia); nella valutazione di reperti TC sospetti, ma non conclusivi per ripresa di malattia; nelle neoplasie con indicazione ad una radioterapia con intendimenti radicali, ai fini della definizione della stadiazione ed ottimizzazione del piano di trattamento.

Ma come detto la PET TC è relativamente recente e si può prevedere in tempi relativamente brevi un'ulteriore e progressiva evoluzione tecnologica dei tomografi PET-TC con aumento dell'efficienza dei cristalli rivelatori della risoluzione spaziale e con riduzione dei tempi di acquisizione delle immagini emmissive. Sono inoltre in fase di sperimentazione nuovi radiocomposti diversi dal FDG come la 18 fluoro-deoxy-L-timidina, in grado di

indicare alterazioni nel metabolismo cellulare e la crescita della neoplasia, o il ^{11}C -Colina nello studio del carcinoma prostatico ma i dati a disposizione sono ancora limitati.

Altra metodica comunemente adoperata nella diagnostica neoplastica è la **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)**, notevolmente evoluta negli ultimi tempi. Da sempre la RMN si è contraddistinta per un'eccellente capacità di differenziare i vari tessuti, con un alto grado di risoluzione spaziale associato ad informazioni morfologiche dettagliate. Il suo impiego era fin ora limitato principalmente da due fattori, la durata dell'esame relativamente lungo e le difficoltà di eseguire scansioni contemporaneamente su più distretti che comportavano la necessità di variare le bobine e la posizione del letto del paziente. L'introduzione di bobine ad elevata intensità (>1.5 tesla) e del lettino mobile ha reso possibile varie scansioni senza far muovere il paziente accelerando i tempi di acquisizione. Tutto ciò ha consentito l'esecuzione di un esame RMN total body (TB-RMN)

con tempi di acquisizione ragionevoli (paragonabili a quelli della TC) ma a discapito della risoluzione spaziale specie nelle regioni cervicali ed in quelle delle estremità. Ma con l'introduzione di apparecchiature in cui è possibile utilizzare bobine multi-elementi con la tecnica dell'imaging parallelo è stato possibile ottenere delle scansioni per una estensione longitudinale di 205 cm con una rappresentazione anatomica dettagliata. A ciò si è aggiunta l'introduzione di specifici protocolli di acquisizione con sequenze dedicate per i vari organi che hanno diminuito ancor di più i tempi di acquisizione e contemporaneamente minimizzato le alterazioni prodotte dai movimenti respiratori e della peristalsi intestinale.

La TB-RMN sembra molto promettente gli organi addominali, in particolare il fegato (lesioni ≥ 3 mm), per lo scheletro (lesioni ≥ 2 mm) e soprattutto in campo neurologico, dove è possibile associare sequenze spettroscopiche che consentono di analizzare la concentrazione di vari metabolici, riuscendo in questo modo a differenziare le lesioni neoplastiche maligne da quelle benigne.

Nelle acquisizioni total body viene attribuito alla TB RMN una accuratezza diagnostica globale del 93%.

Vari Autori hanno paragonato la sensibilità e la specificità della TB RMN e della PET TC ed nella diagnostica neoplastica.

La difficoltà nel paragonare le varie casistiche sta nel fatto che vengono adoperate protocolli diagnostici diversi. Ciò perché ogni Autore pone l'accento su una determinata patologia tralasciando talvolta l'adeguamento dei protocolli diagnostici ai vari organi da esaminare.

Le maggiori riserve per l'impegno della RMN sono fino ad ora dovute alla scarsa capacità di caratterizzare lesioni polmonari e renali. L'introduzione dei nuovi protocolli diagnostici ha determinato una sensibilità > 90% per lesioni polmonari tra 4 e 10 mm e del 100% per lesioni > 10 mm^[7,31,41,58]. Ma anche altri apparati fin ora considerati non ideali per esami RMN hanno fatto registrare notevoli progressi grazie all'introduzione di sequenze specifiche; così ad esempio a livello intestinale la RMN

colongrafia è in grado di rilevare lesioni ≥ 10 mm ed i suoi risultati sono sopraonibili a quelli della TC colongrafia

Discorso analogo può essere fatto per vari altri organi (reni, prostata ecc) che si sono giovati dell'introduzione dei protocolli specifici e che si vanno così ad aggiungere alla ottima sensibilità per lesioni cerebrali, epatiche od ossee che la RMN già possedeva.

Nel paragonare la PET TC e la TB RMN, specie per la ricerca di MPM sincroni bisogna anche considerare i limiti posti dalla legislazione europea. A tutt'oggi la mammografia rappresenta l'unica indagine radiologica con la quale si può effettuare uno screening di massa. L'alta dose di radiazioni (25 mSv) necessaria per eseguire una PET TC la rendono inadeguata anche per la prevenzione secondaria, effettuabile invece con la TB RMN per via del lack di radiazioni ionizzanti.

I dati ottenibili dalle varie casistiche sembrano incoraggianti per un impiego più esteso della TB RMN specie alla ricerca di MPM sincroni, anche in virtù delle nuove applicazioni allo studio come

la PET RMN che dovrebbe ulteriormente incrementare la capacità diagnostica di questa metodica. Bisogna però tener presente che, al momento, non esistono ancora casistiche numericamente rilevanti, e che le lesioni fin ora scoperte rappresentano più dati accidentali che il frutto di una ricerca pianificata.

Risulta pertanto evidente che, non esiste al momento una metodica di imaging ideale, una volta individuata una neoplasia bisogna partire dall'index tumor e considerare poi le possibili associazioni neoplastiche in base alle quali associare l'imaging in considerazione di sensibilità e specificità

Inoltre non è ipotizzabile sottoporre tutti i pazienti con sospetto di neoplasia ad una indagine total body. La richiesta per questo tipo di esame dovrebbe sempre partire in base ad una precisa indicazione clinica, in effetti un staging corretto prevede l'esecuzione di un esame ad imaging in base al sospetto diagnostico e, solo in caso di rilievi dubbi, viene eseguita successivamente un'indagine total body. In quest'ultimo caso è

sicuramente opportuno scegliere tra PET TC e TB RMN, che offrono le maggiori possibilità di rilevare lesioni aggiuntive e di conseguenza anche MPM sincroni.

Una ricerca sistematica di lesioni aggiuntive come su riportato farebbe sicuramente incrementare la scoperta di queste lesioni, ma oltre ai problemi etici sollevati da alcuni autori^[22] determinerebbe anche un sensibile incremento dei costi. Nonostante le recenti evoluzioni tecnologiche non è ancora possibile distinguere con certezza tra lesioni primitive e ripetitive. La RMN permette indicazioni se la lesione si evidenzia in fase venosa o arteriosa, ed inoltre le sequenze spettroscopiche possono dare indicazioni sul consumo di determinate sostanze; ma la caratterizzazione può essere ottenuta solo attraverso il campionamento biptico delle lesioni dubbie.

L'estensione di sequenze spettroscopiche all'intero organismo è una evoluzione auspicabile utile non solo nella individuazione di MPM.

Casistica

E' stato condotto uno studio retrospettivo relativo alla diagnosi dei tumori multipli maligni nel periodo 1980 - 2008 presso l'AF di Chirurgia generale ad indirizzo addominale del Dip. di Chirurgia generale, toracica e vascolare dell'Università Federico II di Napoli, sono stati trattati 1784 pazienti affetti da cancro del colon-retto. 122 (6,8%) di questi presentavano tumori multipli : 117 paz. con 2 tumori e 5 con > 2 tumori. L'età era compresa tra 34 e 79 anni ed il rapporto M:F n.s.

48 pazienti presentavano tumori multipli del colon (32 sincroni e 16 metacroni), ed in 74 pazienti prima o dopo l'insorgenza del tumore del colon si era sviluppata una neoplasia maligna di un altro organo o distretto con significativa prevalenza per l'area genito-urinaria. (fig. 8 e 10)

Nei 32 pazienti (15 M, 17 F, età 32-70 aa) con tumore metacrono del colon-retto si è sempre proceduto a totalizzazione della colectomia con sopravvivenza a 5 anni del 44%

I tumori sincroni (9M, 7F, età 37-79 aa) erano così distribuiti:
Colon sx + Retto 9 (56%) , Colon dx+Colon sx-retto 5 (31%),
Colon dx 1 (6,5%) e Colon dx+fless.epatica+sigma 1 (6,5%).

Il loro trattamento è stato il seguente: colectomia totale 5,
emicolectomia destra 2, resezione anteriore del retto con
emicolectomia sinistra 9 (con una resezione endoscopica
associata in un caso).

La sopravvivenza a 5 anni è stata del 58%

I 74 pazienti (39 uomini e 35 donne) con tumore del colon
associato a neoplasia maligna di un altro organo o distretto
erano d'età compresa tra 29-71 anni. La distribuzione delle
neoplasie è schematizzata in fig. 10 e sottolinea una netta
prevalenza delle associazioni con i tumori della sfera genitale
[41 casi (52.5%)]

La sopravvivenza media a 5 anni è stata del 51,6%.

Conclusioni

Un progresso delle conoscenze epidemiologiche ed etiopatogenetiche, auspicabile nell'immediato futuro, e l'analisi di casistiche ampie o di registri tumorali regionali o nazionali potranno consentire la schematizzazione e l'identificazione di categorie di pazienti con differenti e magari specifiche implicazioni prognostiche.

Anche se non esiste al momento una indagine universale, così come non è possibile formulare un protocollo diagnostico definitivo per l'individuazione di TMMP sincroni per cui l'iter diagnostico va sempre personalizzato al singolo caso clinico. Si può essere certamente ipotizzare un approccio più razionale in caso di sospetto clinico specie per quanto riguarda le lesioni del colon dove la CTC specie se associata alla PET TC offre ampie possibilità di individuare lesioni aggiuntive.

Considerando le caratteristiche delle tecniche di diagnostica per immagini illustrate ed in particolare l'acquisizione tomografica "total-body" resa possibile ormai dall'utilizzo di tutte le metodiche, quali la "TCMS volumetrica", la RM "ad alto campo"

e la PET-TC, risulta chiaro ed evidente come l'impiego di tali esami diagnostici sia estremamente razionale per lo studio dei MPM.

In particolare le caratteristiche della PET-TC, che è attualmente la metodica più avanzata di imaging metabolico, ben si prestano per l'identificazione dei TMMP con una sensibilità del 93%, una specificità del 95% ed un'accuratezza diagnostica globale del 94%. La PET-TC è la metodica diagnostica con la maggiore accuratezza diagnostica nella stadiazione delle neoplasie, migliora in una percentuale non ancora ben definita ma valutabile intorno al 20% dei casi la localizzazione e, di conseguenza, la corretta interpretazione delle lesioni. Ciò risulta particolarmente importante nella individuazione dei tumori sincroni.

Un'interessante alternativa è rappresentata dalla TB RMN che offre una buona sensibilità globale ed il cui utilizzo è peraltro al momento favorito dalla legislazione vigente. Da considerare anche le possibili ulteriori evoluzioni di questa metodica con

l'introduzione della RMN PET che rappresenterà probabilmente in futuro il gold standard dell'imaging in vari settori tra cui probabilmente anche quello della individuazione dei TMMP sincroni.

Iconografia

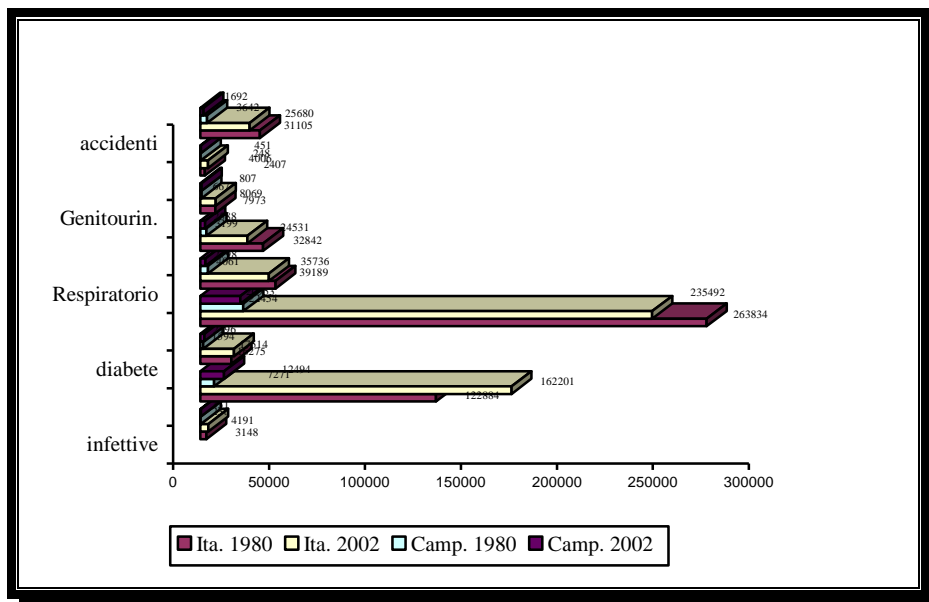


Figura 1- Principali cause di morte in Italia e Campania - Banca dati elaborata dall' Ufficio di Statistica dell'ISS, in collaborazione con il Settore Informatico del SIDBAE dell'ISS. Descrizione della mortalità osservata a livello nazionale e regionale nel 1980 e nel 2002. I dati ottenuti dalla rilevazione ISTAT sulle cause di morte che raccoglie, controlla e codifica le schede di certificazione di morte. (I dati relativi alla popolazione derivano da stime effettuate in collaborazione tra l'Ufficio di statistica dell'ISS e l'ISTAT).

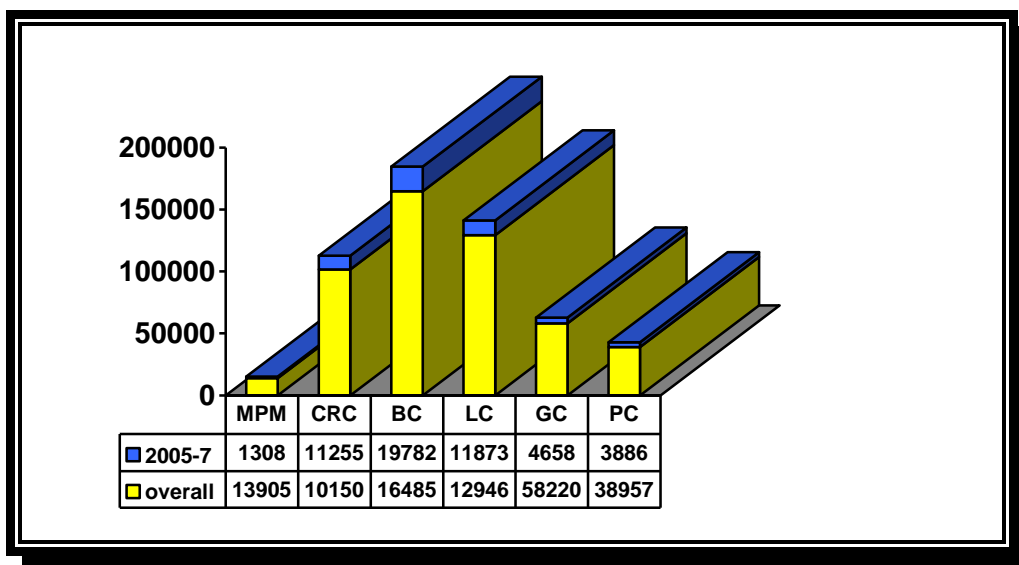


Fig. 2 - Indagine su Pub Med della National Library of Medicine: relativa al numero di pubblicazioni totali (overall) e pubblicate negli ultimi due anni sui MPM confrontata con quella relativa ad alcune delle neoplasie più frequenti [mammella (BC), colo-retto (CRC), polmone (LC), stomaco (SC) e pancreas(PC)] - novembre 2007.

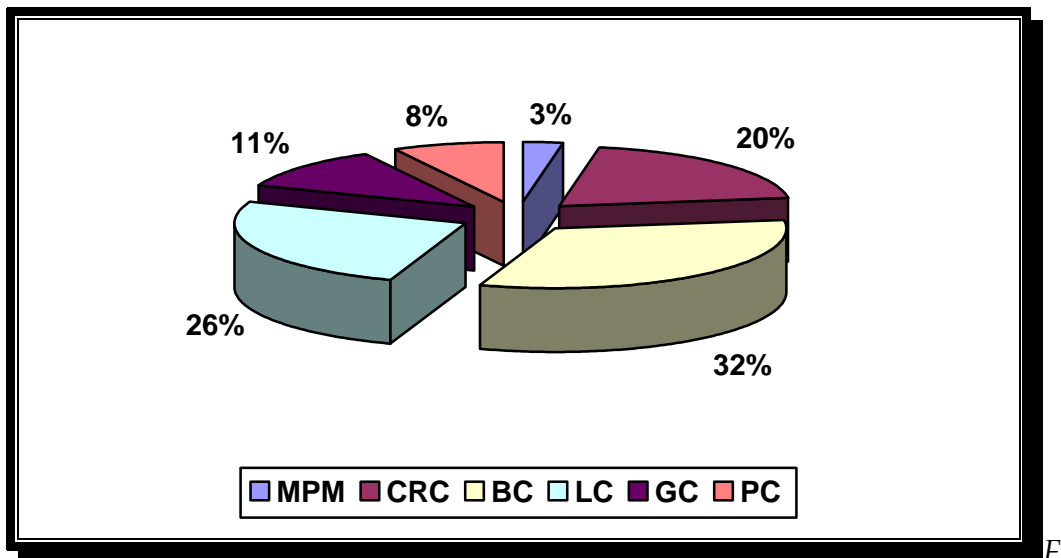


Fig. 3- Indagine su Pub Med della National Library of Medicine: pubblicazioni negli ultimi due anni in campo oncologico, rilievo percentuale degli MPM confrontato con le neoplasie più frequenti [mammella (BC), colo-retto (CRC), polmone (LC), stomaco (SC) e pancreas(PC)] - novembre 2007

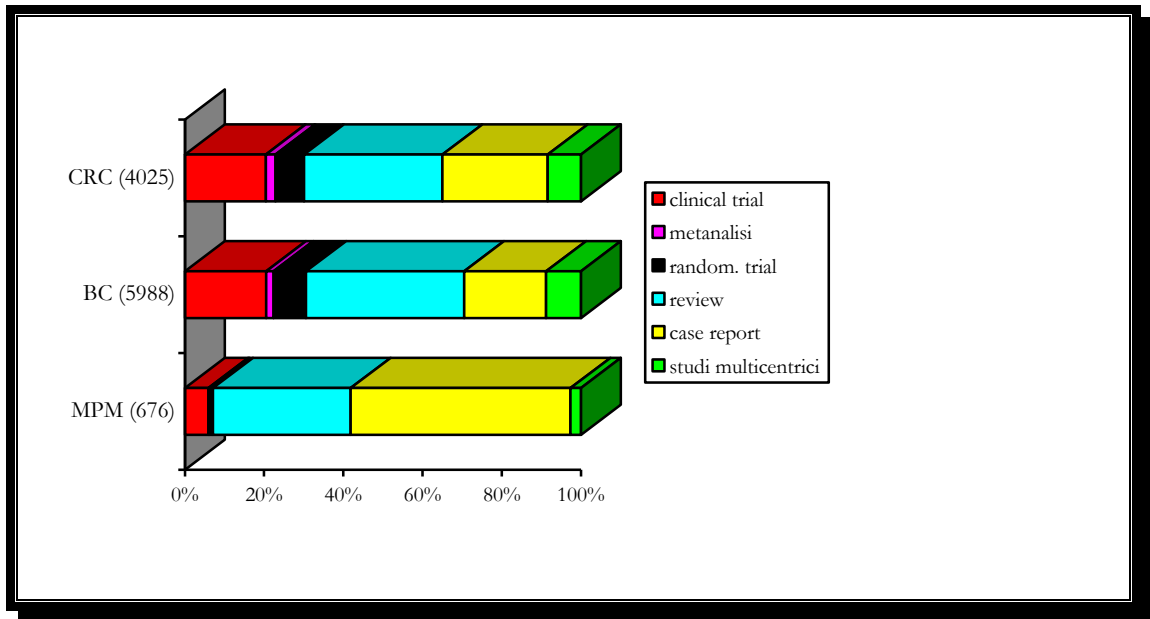


Fig. 4 - Pub Med della National Library of Medicine; diversa tipologia delle pubblicazioni scientifiche tra MPM, cancro della mammella (BC) e del colon-retto (CCR).

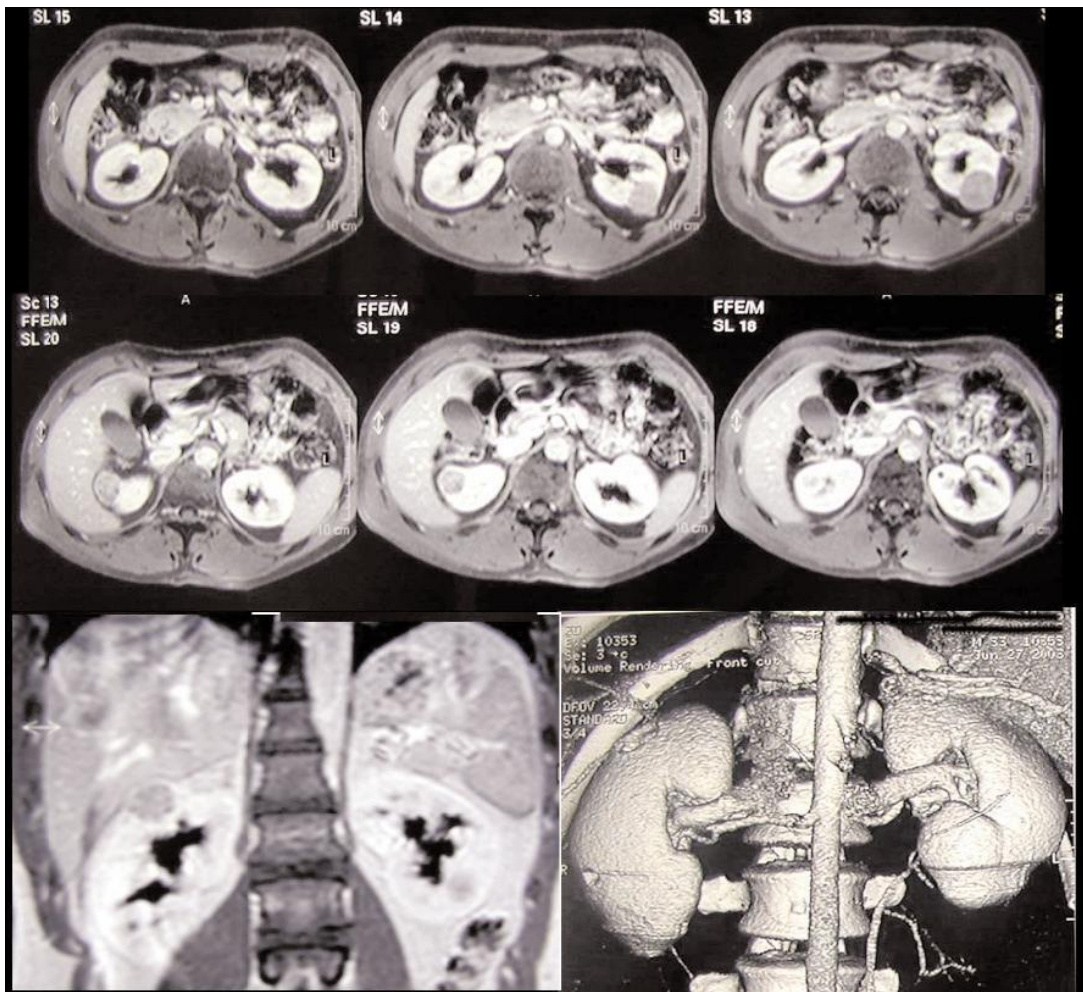


Fig. 5 - tumore renale bilaterale

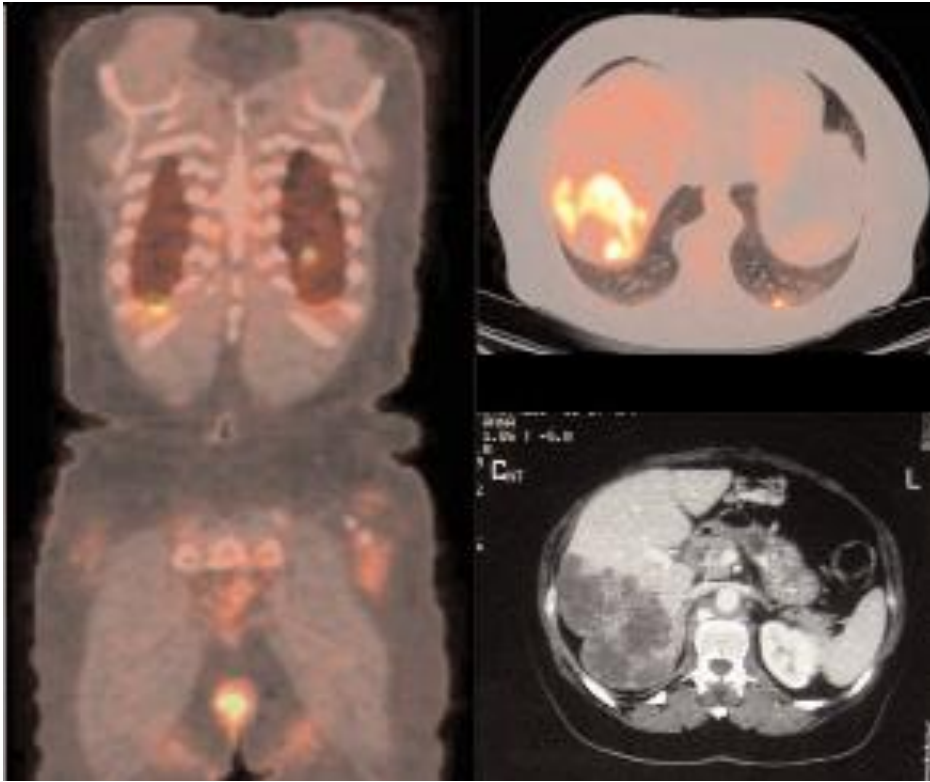


Fig. 6 - lesione polmonare ed epatica associate

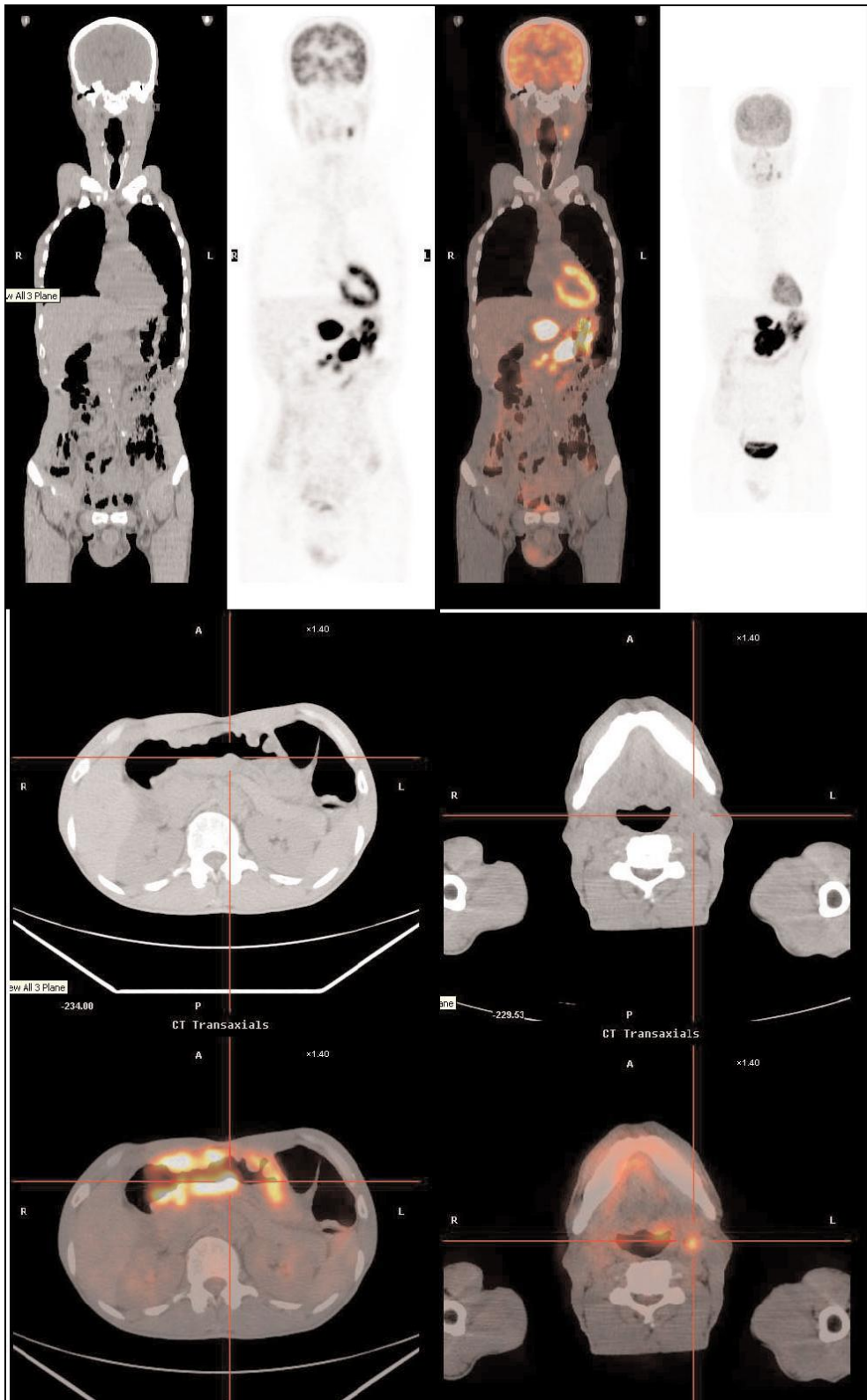
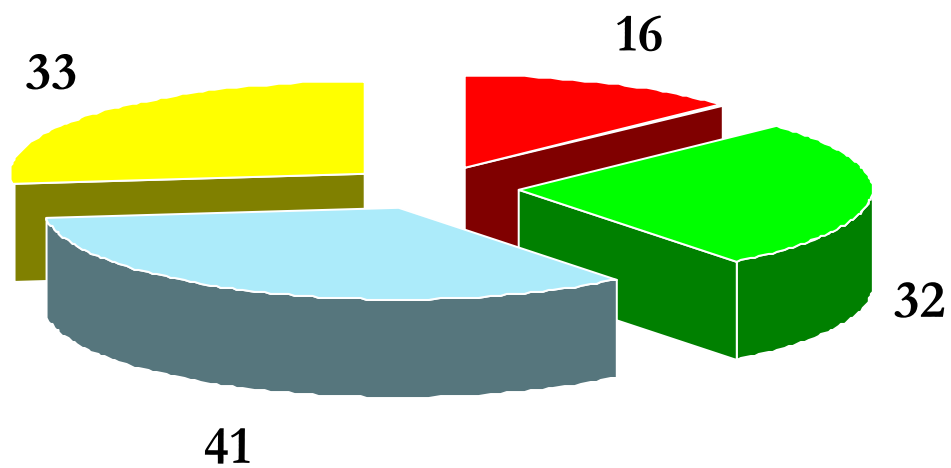


Fig. 7 - TMMP alla PET-CT

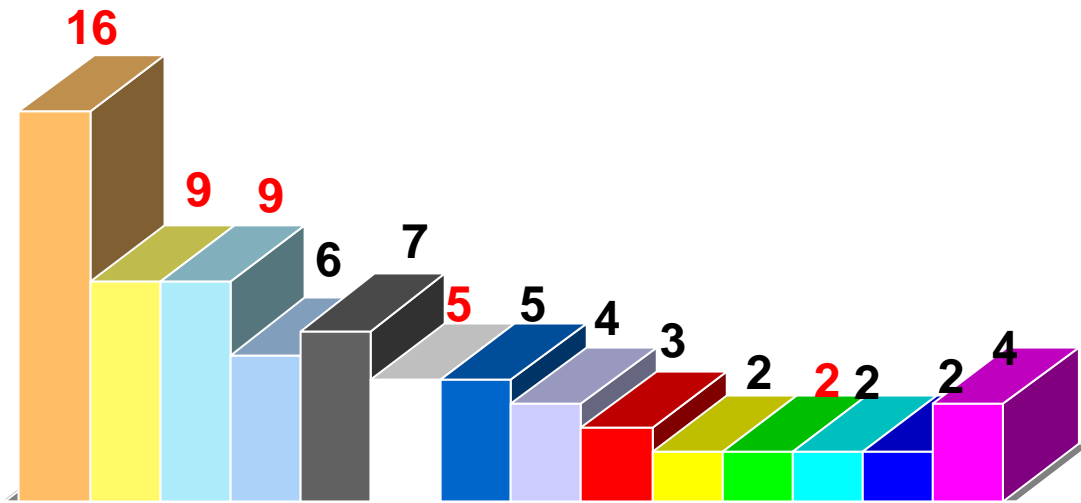


■ sincroni ■ metacroni ■ tumori sfera genitale ■ ass. varie

Fig. 8 - Casistica : pazienti con tumori multipli associati a cancro colo-rettale



Fig. 9 - Adenocarcinoma sincrono colo-rettale



- utero
 mammella
 prostata
 polmone
 stomaco
- ovaio
 fegato
 linfoma
 vescica
 pancreas
- testicolo
 rene
 leucemia
 altri

Fig. 10 - Pazienti con tumore del colon associato a neoplasia maligna di un altro organo o distretto

Bibliografia

1. Ajaj W, Pelster G, Treichel U et al (2003) Dark lumen magnetic resonance colonography: comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal pathology. *Gut*52:1738-1743
2. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T et al (2004) To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 45(suppl 1):S56-S65
3. Bar-Meir E (2004) Assessment of the risk of perforation at CT colongraphy. Presented at the 90th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, November 26-December 3, 2004
4. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L et al (2003) Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 44:1200-1209
5. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM (2002) Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Am J Nucl Med* 46:24-34
6. Bicik I, Bauerfeind P, Breitbach T et al (1997) Inflammatory bowel disease activity measured by positron-emission tomography. *Lancet* 350:262
7. Cercignani M, Horsfield MA, Agosta F, Filippi M (2003) Sensitivity-encoded diffusion tensor MR imaging of the cervical cord. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1254-1256
8. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ et al (2005) Improved detection of second primary cancer using integrated 18F fluorodeoxyglucose positron

- emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 23(30): 7654-7659
9. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL (2003) Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 44:1797-1803
 10. Costa DL, Visvikis D, Crodale I et al (2003) Positron emission and computed X-ray tomography: a coming together. *Nucl Med Commun* 24:351-358
 11. Czermin Y (ed) (2004) PET/CT: imaging function and structure. *J Nucl Med* 45(suppl):1S-103S
 12. De Angelis R et al *Tumori*, 2007, 93: 392-397,
 13. Diamant H. 1998 Franz Kafka, Sigmund Freud and Markus Hajek. A connection in life and death. *Wien Klin Wochenschr.* Aug 21;110(15):542-5.
 14. Fanti S, Franchi R, Battista G et al (2005) PET e PET-CT. Stato dell'arte e prospettive future. *Radiol Med (Torino)* 110:1-15
 15. Fenlon HM (1999) Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 210:423-428
 16. Folz BJ, Ferlito A, Weir N, Pratt LW, Rinaldo A, Werner JA 2007 A historical review of head and neck cancer in celebrities. *J Laryngol Otol.* Jun;121(6):511-20. Epub 2006 Nov 2.
 17. Gambhir SS et al (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 42(suppl):1S-93S
 18. Gerstenbrand F, Karamat E. 1999 Adolf Hitler's Parkinson's disease and an attempt to analyse his personality structure. *Eur J Neurol.* Mar; 6(2):121-7.
 19. Grande E et al 2007 Regional estimates of all cancer malignancies in Italy. *Tumori*, 93: 345-351

20. Hara AK (2000) Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology* 215:353–357
21. Heiken JP, Peterson CM, Menias CO et al (2005) Virtual colonoscopy for colorectal cancerscreening: current status. *Cancer Imaging* 5:S133-S1396. Xiong T, Richardson M, Woodroffe R et al (2005) Incidental lesions found on CT colonography:their nature and frequency. *Br J Radiol* 78:22–29
22. Hellstrom M, Svensson MH, Lason A (2004) Extracolonic and incidental findings on CTcolonography (virtual colono-scopy). *AJR Am J Roentgenol* 182:631–638
23. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. 2007Cancer statistics,2007. *CA Cancer J Clin*;57:43–66)
24. Kalender WA (1995) Thin-section three-dimensional spiral CT: is isotopic imaging possible?*Radiology* 197:578–580
25. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K et al (2004) Significance of incidental 18F-FDGaccumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic andhistopathology results. *J Nucl Med* 45(11): 1804–1810
26. Kim JH, Kim WH, Kim TI et al (2007) Incomplete colonoscopy in patients with occlusivecolorectal cancer: usefulness of CT colongraphy according to tumor location. *Yonsei Med J*48(6):934–941
27. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P et al (2002) (18)F-FDG positron emission tomographyin the early diagnosis of enterocolitis: preliminary results. *Eur J Nucl Med MD Imaging*29:1389–1392
28. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y et al (2001) Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 31:872–876
29. Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ et al (2002) Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor

- recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 20:4453–4458
30. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU et al (2004) Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233:139–148
 31. Luboldt W, Bauerfeind P, Wildermuth S et al (2000) Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology* 216:383–388
 32. Lugli A, Zlobec I, Singer G, Kopp Lugli A, Terracciano LM, Genta RM. 2007Napoleon Bonaparte's gastric cancer: a clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Jan;4(1):52-7.
 33. Moertel CG, Dockerty MB, Beggenstoss AH.1961. Multiple primary malignant neoplasms. Tumors of multicentric origin. *Cancer*, 14, 238-248.
 34. Mydlík M, Derzsiová K. 2005; The disease of Franz Kafka. *Prague Med Rep*. 106(3):307-13.
 35. Nattinger Ann Butler, MD, MPH; Hoffmann Raymond G., PhD; Howell-Pelz Alicia, MS; Goodwin James S., MD 1998. Effect of Nancy Reagan's Mastectomy on Choice of Surgery for Breast Cancer by US Women *JAMA*, March 11, – Vol 279, No. 10
 36. Neri E, Giusti P, Bartolla L et al (2002) Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 223:615–619
 37. Phelps ME (2000) Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *PNAS* 97:9226–9233
 38. Pickhardt PJ (2003) Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 349:2191–200

39. Ros PR, Ji H (2002) Special focus session: multisection (multidetector) CT: application in the abdomen. *Radiographics* 22:697-700
40. Schaefer JF, Schlemmer HP (2006) Total-body MR-imaging in oncology. *Eur Radiol* 16:2000-2015
41. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F et al (2005) Detection of pulmonary nodules with breathhold magnetic resonance imaging in comparison with computed tomography. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 177:41-49
42. Schlemmer HP, Schaefer J, Pfannenbergl C et al (2005) Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Invest Radiol* 40:64-71
43. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P et al (2005) High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 40:743-753
44. Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, Reiser MF (2006) Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 16:1216-1225
45. Schroeder T, Ruehm SG, Debatin JF et al (2005) Detection of pulmonary nodules using a 2D HASTE MR sequence comparison with MDCT. *AJR Am J Roentgen* 185:979-984
46. Sirven JI, Drazkowski JF, Noe KH. 2007 Seizures among public figures: lessons learned from the epilepsy of Pope Pius IX. *Mayo Clin Proc*. Dec;82(12):1535-40
47. Tammaro V, Spiezia S, D'Angelo S, Maurea S, Ciolli G, Salvatore M. Diagnostic Imaging Techniques for Synchronous Multiple Tumors

- cap 16 in A. Renda "Multiple primari malignancies", Springer edit, 2008
48. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 75(suppl):S24-S30
 49. Ueda T, Mori K, Minami M et al (2006) Trends in oncological CT imaging: clinical application of multi detector-row CT and 3D-CT imaging. *Int J Clin Oncol* 11:268-277
 50. Van Rees BP, Cleton-Jansen AM, Cense HA et al (2000) Molecular evidence of field cancerization in a patient with 7 tumors of the aerodigestive tract. *Hum Pathol* 31:269-271
 51. van Westreenen HL, Heeren PA, Jager PL et al (2003) Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol* 10:1100-1105
 52. van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL (2005) Synchronous primary neoplasms detected on FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 46:1321-1325
 53. Veit P, Kuehle C, Beyer T et al (2006) Whole body positron tomography/computed tomography (PET/CT) tumor staging with integrated PET/CT colonography: technical feasibility and first experiences in patients with colorectal cancer. *Gut* 55:68-73
 54. Vogel WV, Wiering B, Corstens FH et al (2005) Colorectal cancer: the role of PET/CT in recurrence. *Cancer Imaging* 5:S143-S148
 55. Wahl RL (2004) Why nearly all PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT. *J Nucl Med* 45(suppl):82S-95S
 56. Warren S, Gates O. (1932), Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer* 10, 1358-1414.
 57. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC et al (2002) Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients

with untreated head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:703-707

58. Willinek WA, Gieseke J, von Falkenhausen M et al (2003) Sensitivity-encoding for fast MR imaging of the brain in patients with stroke. Radiology 228:669-675