

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”



Dottorato di Ricerca in
“IMAGING MOLECOLARE”
(XXIV° ciclo)

RUOLO DELLA TAC-PET NELLA DIAGNOSI DEI
TUMORI MALIGNI MULTIPLI PRIMITIVI

RELATORE
CH. MO PROF.
MARCO SALVATORE

CANDIDATO
DR GIOACCHINO TEDESCO

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Indice

Premesse	pag. 3
Nosografia	pag. 6
Definizione	pag. 10
Classificazione	pag. 11
Imaging dei TMMP	pag. 13
Casistica	pag. 31
Conclusioni	pag. 33
Iconografia	pag. 35
Bibliografia	pag. 45

Premesse

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

Nel 1889 Billroth fu il primo ad avere l'evidenza di un tumore maligno multiplo primitivo in un paziente con neoplasie multiple, a cui era stato diagnosticato un carcinoma gastrico dopo l'asportazione di un epitelioma spinocellulare dell'orecchio esterno. Solo nel 1932 Warren e Gates^[56] avevano effettuato una classificazione, selezionando 1259 casi.

Data la complessità e la difficoltà delle informazioni presenti, si è fatta una selezione dei TMMP escludendo quelle associazioni che comprendessero neoplasie del sistema emopoietico (leucemia, linfomi, ecc.) ed il basalioma cutaneo. L'interesse maggiore è rivolto a 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, anzichè approfondire argomenti di interesse oltremodo specialistico (ORL, neurochirurgia, etc).

Negli ultimi anni l'incidenza di TMMP è in aumento e sarà sicuramente in crescita nei prossimi anni, ciò dipende dall'allungamento della vita media, dalla maggior incidenza di trattamenti in fase precoce, dalla qualità del follow-up oncologico e, soprattutto, dal miglioramento prognostico di molti tumori. Per quanto riguarda questi ultimi, vi è stato un forte progresso delle terapie oncologiche sia chirurgiche che mediche con percentuali di guarigioni e di sopravvivenze non comparabili a quelle del 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, quali quelli genetici, ambientali, ormonali, immunologici o iatrogeni (conseguenti alle stesse terapie oncologiche).

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

Negli ultimi anni l'incidenza di TMMP è in aumento e sarà sicuramente in crescita nei prossimi anni, ciò dipende dall'allungamento della vita media, dalla maggior incidenza di trattamenti in fase precoce, dalla qualità del follow-up oncologico e, soprattutto dal miglioramento prognostico di molti tumori ^[12]. Per quanto riguarda questi ultimi, vi è stato un forte progresso delle terapie oncologiche sia chirurgiche che mediche con percentuali di guarigioni e di sopravvivenze non comparabili a quelle del passato (sopravvivenza complessiva a 5 anni del 79% per i tumori insorti in età pediatrica e del 66% per quelli dell'adulto)^[19]. Una percentuale di questi pazienti può sviluppare altre neoplasie per motivi apparentemente casuali (al momento non comprensibili alla luce delle attuali conoscenze biomediche) o per fattori definiti, quali quelli genetici, ambientali, ormonali, immunologici o iatrogeni (conseguenti alle stesse terapie oncologiche). Nonostante il miglioramento del trattamento oncologico, in Italia vi è un aumento dell'incidenza di neoplasie ^[23], della prevalenza e del numero di morti complessivi per anno di pazienti affetti da cancro. La mortalità complessiva per cancro assume un rilievo sociale sempre più

significativo. Dai dati ISTAT è possibile rilevare che la mortalità per cancro è in aumento, sia a livello nazionale che regionale, ed incrementa sia globalmente che in percentuale, rapportato con le altre patologie e/o accidenti traumatici (fig. 1).

E'frequente riscontrare che alcuni pazienti affetti da tumore maligno riescono a guarire o che a 5 anni risultino liberi da patologia. 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.

Alcuni casi possono derivare da sindromi ereditarie codificate, in cui sono state studiate le mutazioni genetiche. Altre associazioni di neoplasie maligne, invece, non rientrano in quelle conosciute e non sono state ordinate dal punto di vista nosografico.

E' difficile poter ottenere conclusioni definitive ed univoche per quanto riguarda l'incidenza del problema e le implicazioni cliniche e prognostiche, anche esaminando i case report e casistiche derivate da studi autoptici o retrospettivi. Inoltre non è possibile basarsi su casi con

“index tumor” molto lontani nel tempo, data l’inesattezza e l’incompletezza delle informazioni cliniche.

Data la complessità e la difficoltà delle informazioni presenti, abbiamo cercato di fare una selezione in letteratura, escludendo dalla trattazione quelle associazioni che comprendessero il basalioma cutaneo, che ha caratteristiche biologiche particolari.

Negli ultimi anni la ricerca scientifica si sta interessando sempre di più ai tumori multipli, infatti anche il quantitativo di pubblicazioni, rilevabili nella National Library degli ultimi due anni è molto aumentato, ma rimane inferiore rispetto a quello di neoplasie più frequenti, quali quelle della mammella, del colon del polmone, dello stomaco o del pancreas (fig. 2-3).

La produzione scientifica in tema di TMMP presenta inoltre una tipologia decisamente diversa se raffrontata a quella di alcuni dei tumori più dettagliatamente studiati. La figura 4 mostra che la maggior parte dei lavori si basano su studi retrospettivi o case reports, che però presentano una serie di limitazioni legate a questo tipo di ricerca.

E’ difficile avere informazioni complete e valide per quanto riguarda i dati clinici necessari, come lo stadio, l’istotipo, l’immunoistochimica o i trattamenti, nonostante vi siano informazioni utili per uno studio

retrospettivo, in quanto queste informazioni possono essere compromesse da variabili come la grande latenza tra due eventi neoplastici o la differente sede di trattamento tra gli stessi.

Definizione

Per tumori multipli primitivi si intendono tumori insorti in un singolo paziente che presentano determinate caratteristiche cliniche ed istologiche. Si tratta di tumori chiaramente maligni dal punto di vista istopatologico; geograficamente distinti e non connessi da alterazioni sottomucose o intraepiteliali (concetto attuale di skip metastasis); con esclusa la possibilità che il secondo tumore sia una metastasi del primo.

La suddivisione dei tumori multipli si deve a Moertel^[33] che nel 1961 li classificò in: simultanei, sincroni e metacroni quando 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

Diversi sono i parametri da tenere in considerazione per poter classificare correttamente i TMMP: temporali, istologici, anatomo-topografici ed anatomo-funzionali.

La classificazione **temporale** si basa necessariamente su quanto è stato stabilito in passato, quando i MPM erano divisi in **simultanei, sincroni e metacroni**, in rapporto all'intervallo di tempo. Sono infatti definiti simultanei se la seconda o le successive neoplasie insorgono contemporaneamente, oppure sincroni e metacroni quando insorgono a distanza di più o meno sei mesi dal cosiddetto "index tumor". Elemento fondamentale non è solo il tempo intercorrente tra una neoplasia e l'altra, ma anche 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.

Per quanto riguarda la classificazione **anatomo – topografica** si basa sulla divisione dei pazienti in base all'interessamento monorgano, di organi pari, pluriorgani o di diversi tessuti, mentre quella **anatomo-**

funzionale rivela 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

Analisi delle principali associazioni non convenzionali dei tumori nelle diverse casistiche mette in evidenza 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.

La complessità nel poter programmare in maniera adeguata la successione e l'unione delle varie metodiche per le associazioni non codificate dei TMMP è dovuta a diversi fattori. Innanzitutto attualmente solo alcuni dei meccanismi biologici, che vi sono alla base, sono stati identificati, inoltre le diverse neoplasie si possono associare in maniera molto variegata e possono insorgere in maniera variabile temporalmente (simultaneo, sincrono o a distanza di tempo).

Attualmente nella diagnostica di primo livello vengono adoperate metodiche di diagnostica per immagini che si basano sul rilievo di dati morfologici. Questi dati sono molto accurati e precisi, ma presentano un

limite connesso all'individuazione e all'interpretazione delle lesioni neoplastiche con livelli di accuratezza diagnostica insufficienti per una precisa stadiazione, soprattutto nel caso 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.

Per poter individuare lesioni sincrone a partire da un index tumor dobbiamo valutare le principali metodiche ad imaging utilizzate per le diverse 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. Nel 2002 Wax^[57] condusse uno studio per scoprire eventuali lesioni sincrone, nel quale l'accuratezza della radiografia tradizionale del torace era del 70%, contro quella del 90% della TAC, e al 50% della broncoscopia, mentre la PET-TC presenta un'accuratezza del 100% con un valore predittivo positivo pari all'80%. Da ciò si deduce che la PET-TC permette di individuare le 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 lo studio del **fegato e pancreas** si utilizza in prima istanza l'ecografia e poi la TAC e la RMN in seconda istanza o, nel caso di lesioni delle vie biliari la colangio-RMN e l'ERCP.

Nel caso delle lesioni del **colon retto**, negli ultimi anni è stato possibile utilizzare la *Computed tomography colonography* conosciuta anche come Colonscopia Virtuale (CTC), oltre alla tradizionale colonscopia a fibre ottiche, che permette la visualizzazione diretta dell'eventuale lesione e, naturalmente, la sua tipizzazione istologica.

Attualmente la CTC viene utilizzata in particolare in quei pazienti con colonscopia incompleta, in quanto questa nuova metodica non vuole sostituire la convenzionale colonscopia a fibre ottiche, ma vuole essere integrativa nei casi in cui non è possibile eseguire l'esame tradizionale o, soprattutto nei TMMP, per poter 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 cure immediate.

In uno studio effettuato da Fenlon^[15] 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 che in 75 pazienti con carcinoma colon-rettale occlusivo analizzati con CTC sono stati rilevati 6 tumori sincroni (9%), di cui 3 nella porzione di colon prossimale all'occlusione e 3 distali con una accuratezza del 96% , una sensibilità dell'83% e una 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.

Attualmente la **Tomografia Computerizzata (TC)** con mezzo di contrasto rappresenta la metodica più diffusa ed inserita nei vari

protocolli di stadiazione, perché permette sia una valutazione globale del corpo intero (“total-body”) con l’acquisizione multi-strato (definita volumetrica) sia 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.

Attualmente, però, esiste una metodica più evoluta, la TC multidetettoriale (MDTC) che permette una ricostruzione tridimensionale delle strutture analizzate, sia parenchimali che cave. 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. Nella maggior parte dei casi, infatti, solo il campionamento bioptico tessutale eseguito sotto guida TC permette nella maggioranza dei casi la caratterizzazione cellulare con informazioni che consentono la diagnosi differenziale tra lesioni neoplastiche benigne e maligne.

Nel caso dell'individuazione dei tumori sincroni, la MDTC non può essere considerata come la tecnica di scelta perché non ne permette l'individuazione, dato che si focalizza su un determinato organo grazie all'alta risoluzione tridimensionale.

In generale la letteratura internazionale attesta la sensibilità della TC per la scoperta di ulteriori neoplasie intorno al 50%. Per questo motivo questa metodica non è 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 PET, mediante la valutazione in vivo del metabolismo dei tessuti, permette di individuare le lesioni neoplastiche maligne, in quanto sono

zone con un aumento 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 che viene marcato con Fluoro-18 (^{18}F) ottenendo il fluoro-18 desossiglucosio (^{18}F -FDG). Il ^{18}F -FDG si fissa attivamente a livello cellulare attraverso i trasportatori del glucosio, una volta fosforilato non viene più metabolizzato e rimane intrappolato nelle cellule dove può essere rilevato come sito di ipercaptazione dai tomografi PET. Il radiocomposto presenta una maggiore concentrazione nelle lesioni neoplastiche rispetto al tessuto normale, pertanto le lesioni neoplastiche rappresentano 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 trans-assiali, 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.

Molte notizie sono riportate in letteratura riguardo alla maggiore accuratezza della PET con FDG-18 e conseguentemente al fatto che sia in grado di migliorare la stadiazione di molte forme neoplastiche, rispetto alla diagnostica per immagini convenzionale ed in particolare rispetto alla TC con m.d.c. sia in fase di diagnosi che di stadiazione. In quest'ultimo caso, 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. Queste infatti possono essere espressione di un processo patologico oppure corrispondere a un fisiologico aumento della concentrazione (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, quali la tiroide e la 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 un'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 registrazione simultanea 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.

Molti sono i vantaggi della PET-TC, data la possibilità di esplorare tutto il corpo e di localizzare con precisione le lesioni (anche multiple come nel caso dei MPM sincroni), quali il miglioramento della accuratezza diagnostica, soprattutto per quanto riguarda la valutazione dei parametri N e M dei tumori e una maggiore sensibilità e specificità della PET-TC rispetto alle singole TC e PET.

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 e 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.

È 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.

Ad oggi i limiti della PET-TC riguardano principalmente le lesioni gastriche, specie quelle di piccole dimensioni, in cui la concentrazione del radiocomposto è limitata; come ad esempio 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.

Altri limiti della PET-TC sono relativi al costo, ancora troppo elevato, alla scarsa diffusione, infatti è possibile effettuarla solo in pochi centri specializzati ed alle linee guida elaborate della legislazione europea sul limite di radiazioni che possono essere emesse per ogni sessione diagnostica di primo livello, in quanto non sono compatibili con la PET-TC rendendola inutilizzabile 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 (capo-collo, 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 emissive.

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 la ^{11}C -Colina nello studio del carcinoma prostatico ma i dati a disposizione sono ancora limitati.

Nella diagnostica neoplastica vi è un'altra importante metodica, 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. Fino ad oggi c'erano due fattori che ne limitavano l'utilizzo, 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. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, 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 un'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 ridotto ancor di più i tempi di acquisizione e contemporaneamente minimizzato le alterazioni prodotte dai movimenti respiratori e della peristalsi intestinale.

Un'altra metodica di imaging è rappresentata dalla TB-RMN. Questa tecnica sembra molto utile per la diagnosi di lesioni neoplastiche degli 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 metaboliti, riuscendo in questo modo a discriminare 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 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 ad oggi 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 sovrapponibili 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 all'ottima sensibilità per lesioni cerebrali, epatiche od ossee che la RMN già possedeva.

E'assolutamente chiaro che non esiste la metodica di imaging ideale, ma in caso di neoplasia bisogna partire dall'index tumor e considerare poi tutte le possibili associazioni neoplastiche in base alle quali valutare l'imaging più adatto sulla base della 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 da 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, tra PET TC e TB RMN, che offre 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.

Casistica

Nel periodo 1980 - 2010 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 1819 pazienti affetti da cancro del colon-retto. 141 (7,8%) di questi presentavano tumori multipli: 134 paz. con 2 tumori e 7 con > 2 tumori. L'età era compresa tra 34 e 79 anni ed il rapporto M : F n.s. 52 pazienti presentavano tumori multipli del colon (33 sincroni e 19 metacroni), ed in 89 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).

Nei 33 pazienti (16 M, 17 F, età 32-70 aa) con tumore sincro del colon-retto si è sempre proceduto a totalizzazione della colectomia con sopravvivenza a 5 anni del 44%.

I tumori metacroni (12M, 7F, età 37-79 aa) erano così distribuiti: Colon sx + Retto 10 (53%), Colon dx + Colon sx-retto 7 (37%), Colon dx 1 (5%) e Colon dx + fless. epatica + sigma 1 (5%).

Il loro trattamento è stato il seguente: colectomia totale 7, emicolectomia destra 2, resezione anteriore del retto con emicolectomia sinistra 10 (con una resezione endoscopica associata in un caso).

La sopravvivenza a 5 anni è stata del 58%.

Gli 89 pazienti (46 uomini e 43 donne) con tumore del colon associato a neoplasia maligna di un altro organo o distretto erano di 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

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

Conclusioni

L'identificazione di categorie di pazienti con differenti e magari specifiche implicazioni prognostiche è auspicabile nell'immediato futuro solo con l'ausilio di registri tumorali regionali o nazionali e l'analisi di casistiche ampie.

Dato che attualmente non è possibile formulare un protocollo diagnostico definitivo per l'individuazione di TMMP sincroni e non esiste un'indagine universale, l'iter diagnostico va sempre personalizzato al singolo caso clinico. Si può certamente ipotizzare un approccio più razionale in caso di sospetto clinico specie per quanto riguarda le lesioni del colon, dove la CTC soprattutto in associazione alla PET TC offre ampie possibilità di individuare lesioni aggiuntive.

In particolare la PET-TC, che è attualmente la metodica più avanzata di imaging metabolico, permette di identificare i 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 la localizzazione e, di conseguenza, la corretta interpretazione delle lesioni in una percentuale non ancora ben definita ma valutabile

intorno al 20% dei casi. Ciò risulta particolarmente importante nella individuazione dei tumori sincroni.

Iconografia

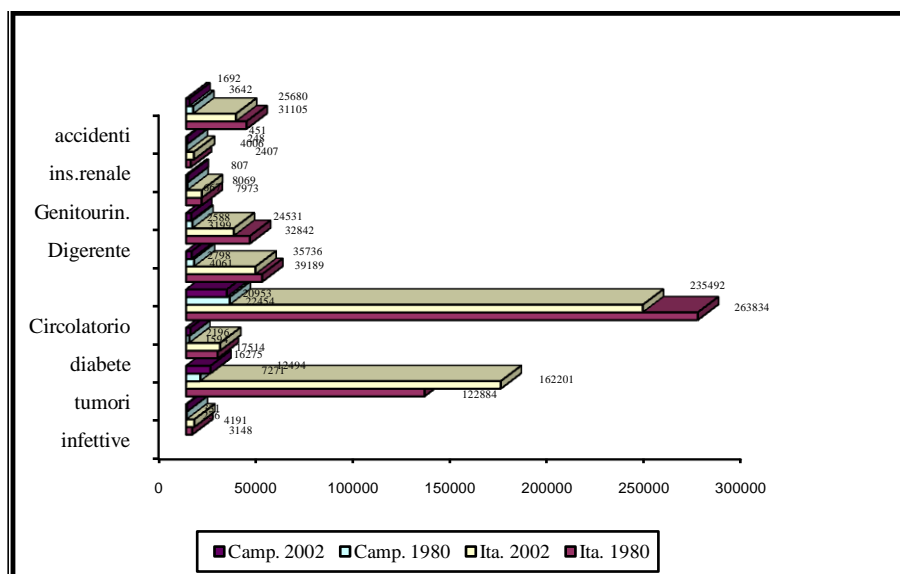


Figura 1. Principali cause di morte in Italia e in Campania. Banca dati elaborata dall' Ufficio di Statistica dell'ISS, in collaborazione con il Settore Informatico del SIDBAE dell'ISS. Descrizione della mortalità osservata a livello nazionale e regionale nel 1980 e nel 2002. I dati ottenuti dalla rilevazione 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.

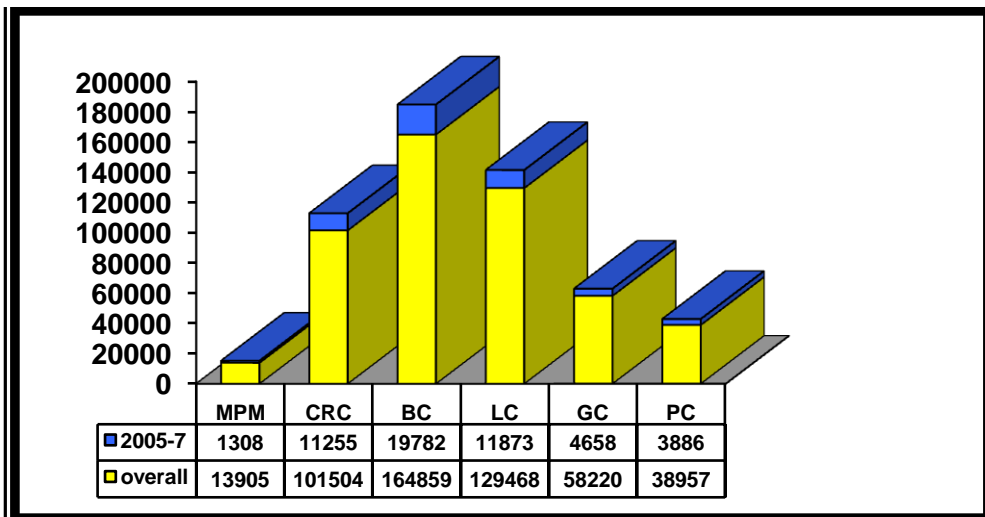


Fig. 2. Indagine su PubMed della National Library of Medicine relativa al numero di pubblicazioni totali (overall) e pubblicate negli ultimi due anni sui MPM confrontata con quella relativa ad alcune delle neoplasie più frequenti: mammella (BC), colon-retto (CRC), polmone (LC), stomaco (SC) e pancreas(PC),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

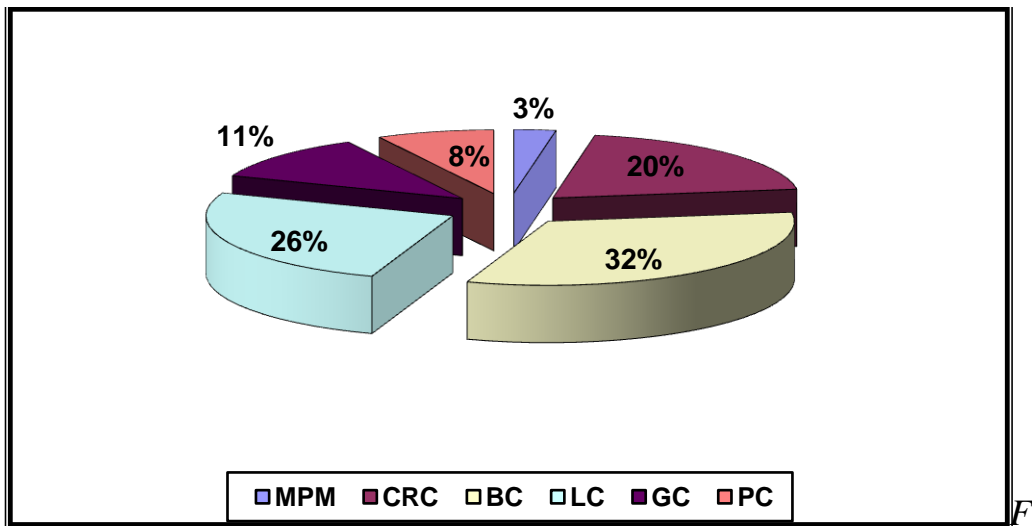


Fig. 3. Indagine su PubMed della National Library of Medicine: pubblicazioni negli ultimi due anni in campo oncologico, rilievo percentuale degli MPM confrontato con le neoplasie più frequenti: mammella (BC), colon-retto (CRC), polmone (LC), stomaco (SC) e pancreas(PC), novembre 2007.

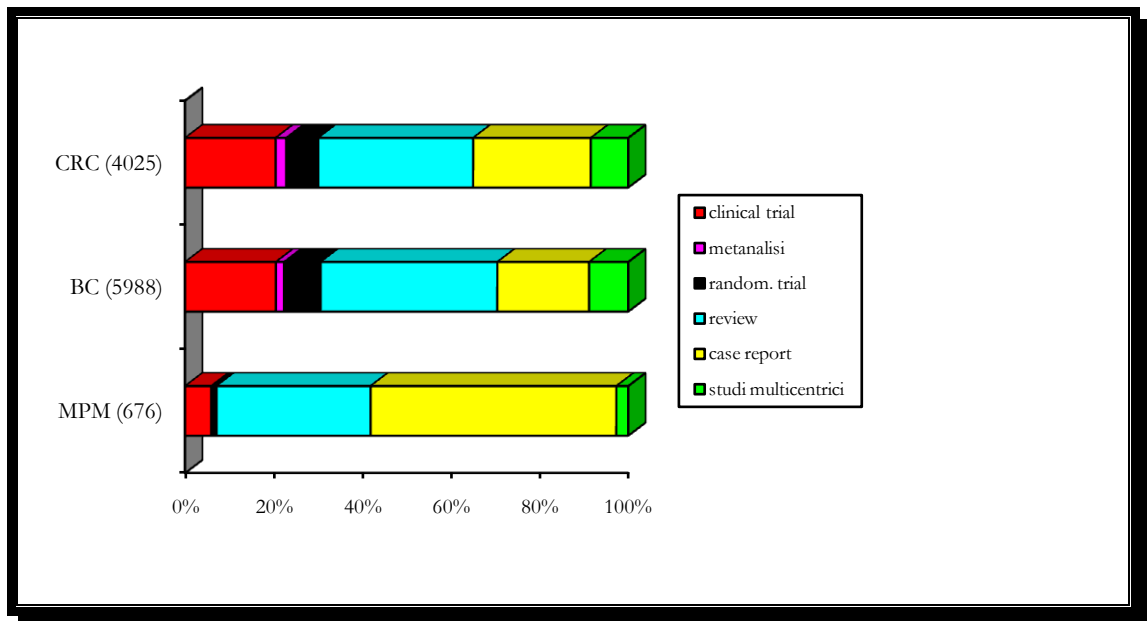


Fig. 4. PubMed della National Library of Medicine; diversa tipologia delle pubblicazioni scientifiche tra MPM, cancro della mammella (BC) e del colon-retto (CCR).

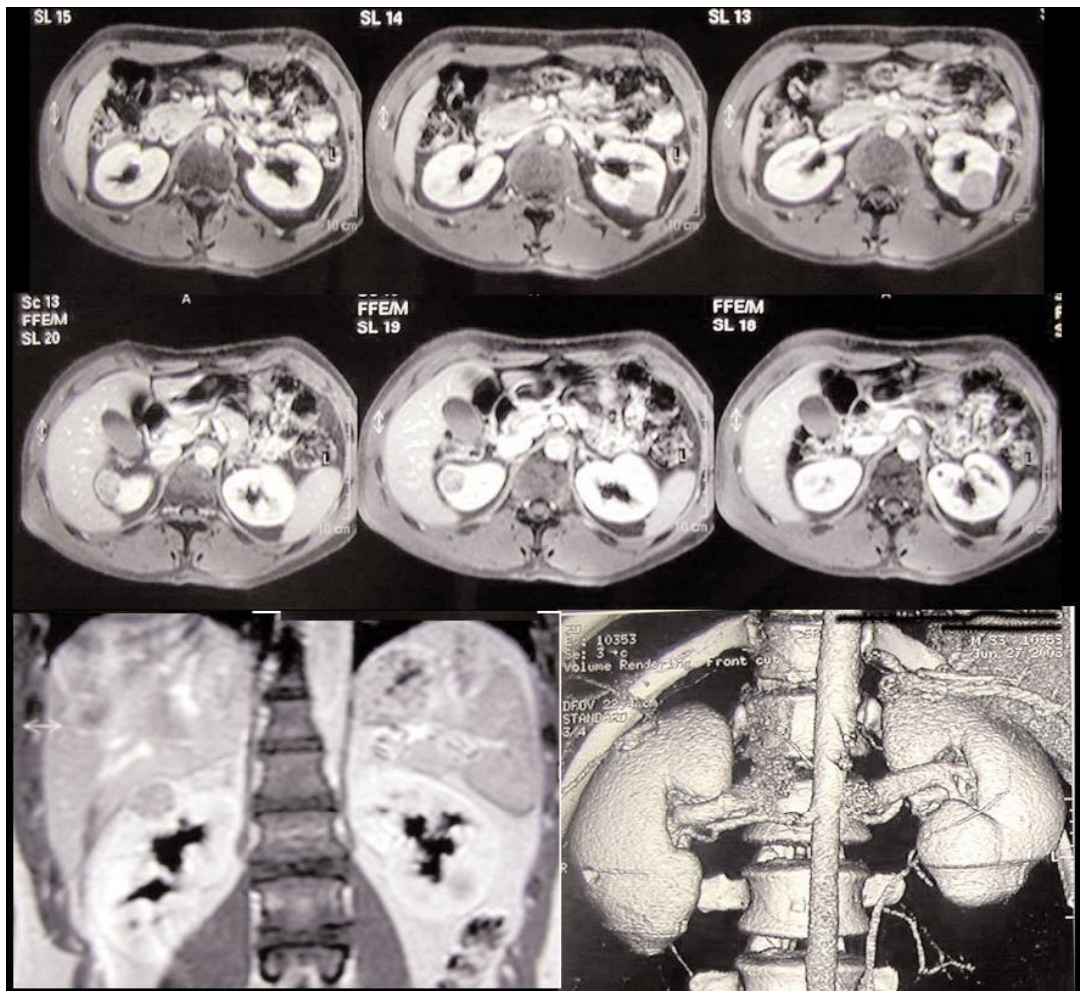


Fig. 5. Tumore renale bilaterale

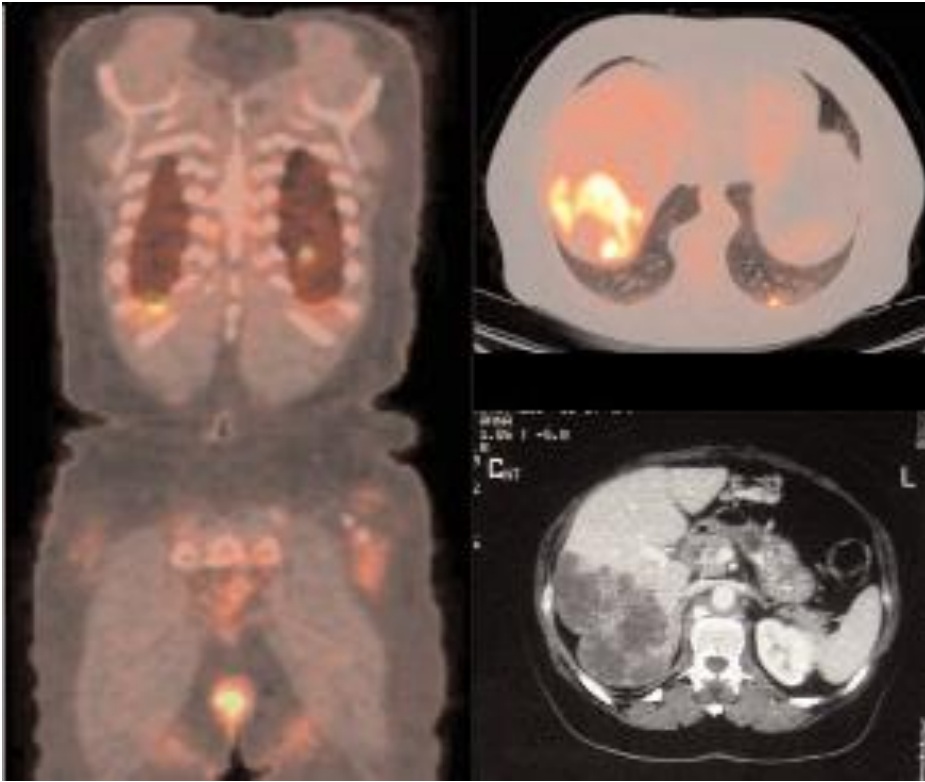


Fig. 6. Lesione polmonare ed epatica associate

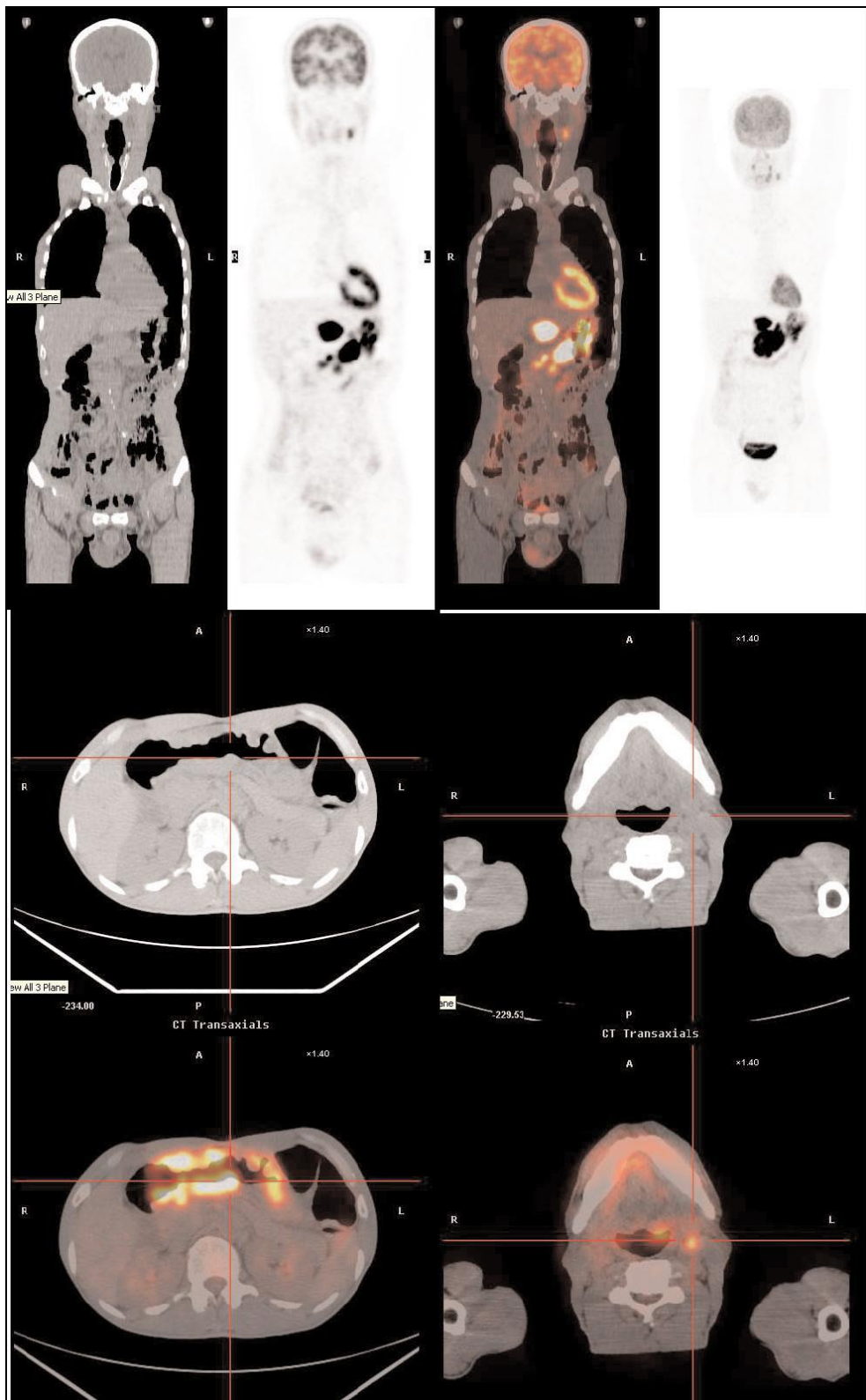
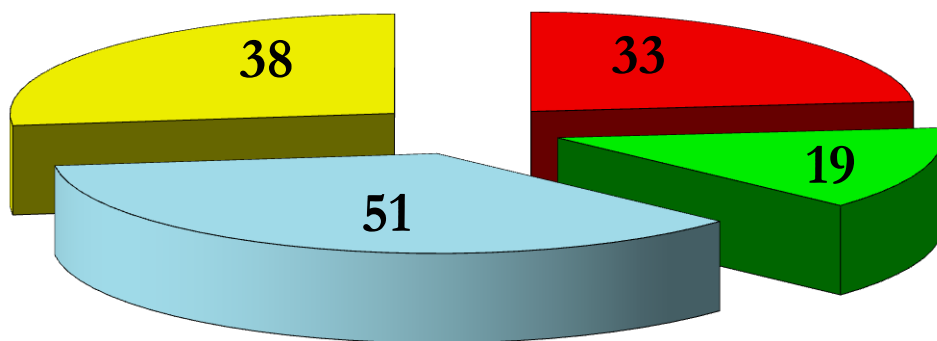


Fig. 7. TMMP alla PET-CT



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

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



Fig. 9. Adenocarcinoma sincrono colon-rettale

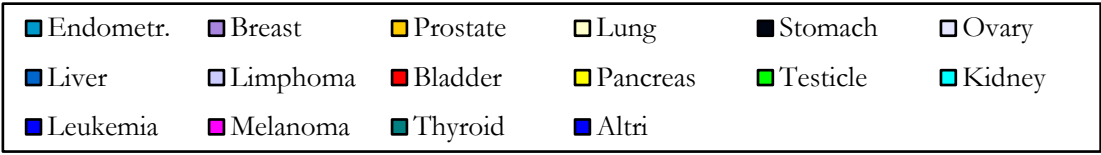
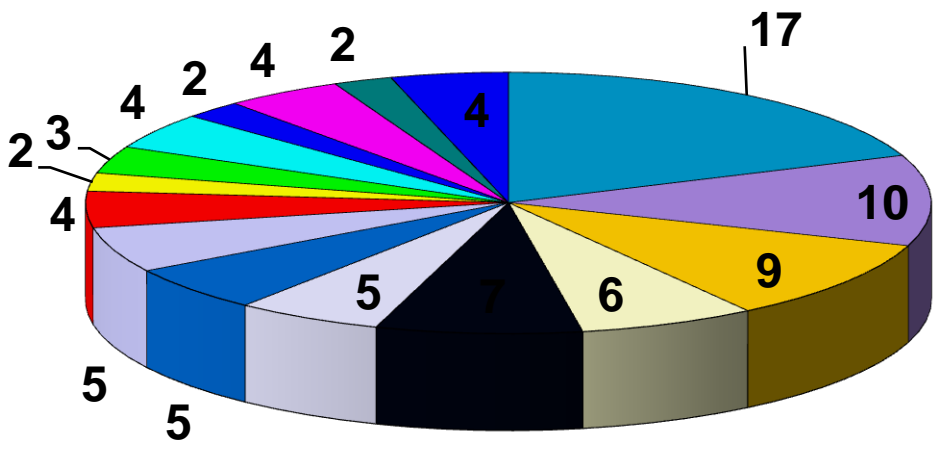


Fig. 10. Pazienti con tumore del colon associato a neoplasia maligna di un altro organo o distretto

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. *JNucl 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, Crosdale 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, Franz Kafka, Sigmund Freud and Markus Hajek (1998) 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 cancer screening: current status. *Cancer Imaging* 5: S133-S1396.
22. 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
23. Hellstrom M, Svensson MH, Lason A (2004) Extracolonic and incidental findings on CT colonography (virtual colonoscopy). *AJR Am J Roentgenol* 182: 631–638
24. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al* (2007) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 57: 43–66
25. Kalender WA (1995) Thin-section three-dimensional spiral CT: is isotopic imaging possible? *Radiology* 197: 578–580
26. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K *et al* (2004) Significance of incidental ¹⁸F-FDG accumulations in the

- gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathology results. *J Nucl Med* 45 (11): 1804–1810
27. Kim JH, Kim WH, Kim TI, *et al* (2007) Incomplete colonoscopy in patients with occlusive colorectal cancer: usefulness of CT colongraphy according to tumor location. *Yonsei Med J* 48 (6): 934–941
28. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, *et al* (2002) (18) F-FDG positron emission tomography in the early diagnosis of enterocolitis: preliminary results. *Eur J Nucl Med MD Imaging* 29: 1389–1392
29. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, *et al* (2001) Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 31: 872–876
30. 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
31. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, *et al* (2004) Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233: 139–148
32. Luboldt W, Bauerfeind P, Wildermuth S, *et al* (2000) Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology* 216: 383–388
33. Lugli A, Zlobec I, Singer G, Kopp Lugli A, Terracciano LM, Genta RM (2007) Napoleon Bonaparte's gastric cancer: a

- clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* Jan; 4 (1): 52-7.
34. Moertel CG, Dockerty MB, Beggenstoss AH. (1961) Multiple primary malignant neoplasms. Tumors of multicentric origin. *Cancer*, 14, 238-248.
35. Mydlík M, Derzsiová K (2005) The disease of Franz Kafka. *Prague Med Rep.* 106 (3): 307-13.
36. 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
37. 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
38. Phelps ME (2000) Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *PNAS* 97: 9226–9233
39. Pickhardt PJ (2003) Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 349: 2191–200
40. Ros PR, Ji H (2002) Special focus session: multisection (multidetector) CT: application in the abdomen. *Radiographics* 22: 697–700
41. Schaefer JF, Schlemmer HP (2006) Total-body MR-imaging in oncology. *Eur Radiol* 16: 2000–2015

- 42.Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, *et al* (2005) Detection of pulmonary nodules with breathhold magnetic resonance imaging in comparison with computed tomography. *Roto Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 177: 41–49
- 43.Schlemmer HP, Schaefer J, Pfannenber 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
- 44.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
- 45.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
- 46.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
- 47.Sirven JI, Drzakowski 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
48. Tamaro V, Spiezia S, D’Angelo S, Maurea S, Ciolli G, Salvatore M (2008) Diagnostic Imaging Techniques for Synchronous Multiple Tumors cap 16 in A. Renda “Multiple primary malignancies”, Springer edit

49. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 75 (suppl): S24-S30
50. 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
51. 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
52. Van Westreenen HL, Heeren PA, Jager PL, *et al* (2003) Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol* 10: 1100–1105
53. 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
54. Veit P, Kuehle C, Beyer T, *et al* (2006) Whole body positron tomography/computed tomography(PET/CT) tumor staging with integrated PET/CT colongraphy: technical feasibility and first experiences in patients with colorectal cancer. *Gut* 55: 68–73
55. Vogel WV, Wiering B, Corstens FH, *et al* (2005) Colorectal cancer: the role of PET/CT in recurrence. *Cancer Imaging* 5: S143-S148

56. 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
57. Warren S, Gates O. (1932), Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer* 10, 1358-1414.
58. 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
59. 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