

Stadiazione delle lesioni precoci e selezione dei pazienti candidabili ad un trattamento di resezione endoscopica

(Il capitolo tratta delle lesioni precoci esofagee ma è estensibile alle lesioni precoci gastrointestinali in generale)

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo ampliarsi delle opzioni per il trattamento del cancro dell'esofago. Da un'epoca che potremmo definire "chirurgocentrica", nel senso che altre modalità di trattamento alternative venivano prese in considerazione solo a scopo palliativo nei pazienti non candidabili alla chirurgia, si è passati a protocolli di trattamento integrati, in particolare chemioradioterapia neoadiuvante seguita dalla resezione chirurgica, nelle neoplasie localmente avanzate o con interessamento dei linfonodi regionali. Inoltre, negli anni più recenti, con l'introduzione e la diffusione, soprattutto ad opera dei giapponesi, delle tecniche di resezione endoscopica, il ventaglio delle possibilità terapeutiche si è ulteriormente arricchito.

E' evidente come, proprio la disponibilità di molteplici trattamenti, imponga una stadiazione pretrattamento sempre più accurata ed il più possibile predittiva dello stadio patologico, cui è strettamente correlata la prognosi della malattia. Tale esigenza è ancora più stringente nel caso delle lesioni precoci, potenzialmente suscettibili di trattamenti a minima invasività che devono risultare, comunque, adeguati in termini oncologici.

Classificazione ed opzioni terapeutiche per le lesioni precoci

Nei paesi occidentali il discorso delle neoplasie superficiali dell'esofago riguarda ancora un limitato numero di casi, a differenza di quanto accade in estremo oriente, in particolare in Giappone dove, una lunga tradizione di programmi di screening ha portato, alla diagnosi precoce in un elevato numero di casi, con un impatto a volte sorprendente sulla prognosi. Purtroppo in Italia, come in Europa, spesso la diagnosi continua ad essere tardiva. Ancora in anni recenti veniva riportato che al momento della diagnosi in circa il 50% dei pazienti il tumore già si estende oltre i confini loco regionali, che meno del 60% di quelli con malattia loco regionale possono beneficiare di una resezione curativa e infine che nel 70-80% dei campioni di resezione chirurgica sono presenti metastasi linfonodali [1]. Negli ultimi anni, però, qualcosa sta cominciando a cambiare soprattutto per quanto riguarda gli adenocarcinomi, in ragione programmi di sorveglianza cui sono sottoposti i pazienti portatori di esofago di Barrett. Peraltro, nell'Europa Occidentale e negli USA, l'adenocarcinoma costituisce ormai l'istotipo più frequente rispetto al carcinoma squamoso, a seguito di un costante incremento della sua incidenza, registratosi negli ultimi decenni, parallelo appunto a quello dell'esofago di Barrett e della malattia da reflusso gastroesofageo. Gli studi degli autori giapponesi già da tempo avevano evidenziato l'inadeguatezza in termini prognostici della stadiazione TNM relativamente allo stadio T1, inteso come neoplasia estesa alla mucosa e/o alla sottomucosa. In effetti,

l'esigenza di una migliore definizione di tale stadio è stata recepita nelle versioni più aggiornate del sistema TNM in cui lo stadio T1 viene sotto classificato in T1a, con riferimento alle neoplasie confinate alla mucosa ed in T1b con riferimento a quelle estese alla sottomucosa.

Le neoplasie in stadio T1a andrebbero ulteriormente distinte in m1 (intraepiteliali), m2 (invasione della lamina propria) e m3 (invasione della muscolaris mucosae); quelle in stadio T1b in sm1 (interessamento limitato alla porzione superficiale della sottomucosa), sm2 (infiltrazione della porzione centrale) ed infine sm3 (infiltrazione della sottomucosa a tutto spessore).

L'importanza di questa ulteriore suddivisione risulta evidente quando si correlino i differenti gradi di infiltrazione, con il rischio di metastasi ai linfonodi loco-regionali. Da tale comparazione emerge chiaramente come nell'ambito dello stadio T1 possano configurarsi più situazioni, drammaticamente diverse tra loro in termini prognostici. Infatti, se nelle neoplasie limitate alla mucosa l'incidenza di metastasi linfonodali è molto vicina a zero (anche se nel caso del carcinoma squamoso un minimo rischio, valutabile intorno al 7% è già presente nelle lesioni m3), nelle neoplasie in stadio sm1 l'incidenza è già stimabile tra il 13 ed il 21%, per raggiungere addirittura il 50-56% nelle lesioni sm3 [2].

In rapporto a tali evidenze, secondo le linee guida della Japanese Esophageal Society, la resezione endoscopica costituisce una modalità di trattamento sufficientemente radicale per le neoplasie in stadio T1 m1 ed m2; anche le lesioni in

stadio T1m3 ed sm1 possono essere prese in considerazione per un trattamento endoscopico, ma tali casi rappresentano un'indicazione relativa, in rapporto al rischio non del tutto trascurabile di metastasi linfonodali; infine, le neoplasie che interessano in maniera più estensiva la sottomucosa (T1sm2 ed sm3), a dispetto del carattere di lesioni superficiali, devono essere trattate al pari delle neoplasie avanzate (interessanti la muscolatura propria) e quindi affidate al trattamento chirurgico eventualmente associato ad un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante in caso di interessamento dei linfonodi regionali.

Stadiazione delle lesioni precoci

Esiste la possibilità di giungere ad una stadiazione pretrattamento che consenta di discriminare in maniera precisa il grado di infiltrazione nelle lesioni superficiali e quindi di selezionare la modalità di trattamento più idonea?

La TC rappresenta l'indagine di primo livello per la stadiazione del cancro dell'esofago ed il suo ruolo è fondamentale per la diagnosi di eventuali metastasi a distanza. Nel caso di malattia ad estensione solo loco regionale, il ruolo centrale spetta ancora oggi all'ecoendoscopia (EUS). Infatti numerosi studi hanno dimostrato la superiorità dell'EUS rispetto alla TC, sia per la stadiazione del tumore primitivo che dei linfonodi regionali. Per quanto riguarda il T l'accuratezza globale della metodica è compresa tra l'80 ed il 90%. Nella stadiazione N l'accuratezza dell'EUS, basata sulla sola imaging, si attesta intorno all' 80% [3] e può essere incrementata fino al 92-98% grazie all'impiego dell' FNA ecoendoguidato [4].

Pertanto, l'EUS è considerata una metodica molto affidabile nella differenziazione delle neoplasie in stadio T1 da quelle in stadio T2, come nel porre l'indicazione ad un trattamento neoadiuvante. Invece, il ruolo della metodica nella stadiazione di T1, in ordine alla possibilità di differenziare le neoplasie T1a da quelle T1b e quindi di selezionare i pazienti elegibili per trattamento endoscopico ad intento curativo, è oggetto di dibattito ed i risultati della letteratura sono molto eterogenei.

In uno studio condotto su 25 pazienti con displasia di alto grado su esofago di Barrett o adenocarcinoma superficiale dell'esofago, candidati ad un intervento di resezione endoscopica, Shami e coll. [5] riportarono che l'ecoendoscopia, effettuata prima dell'intervento, aveva determinato la modifica della strategia terapeutica in 5 pazienti (20%), che già presentavano metastasi linfonodali misconosciute. Sul versante opposto, i risultati di una metanalisi ad opera di Young e coll. [6] su 12 studi relativi a pazienti con displasia di alto grado o adenocarcinoma superficiale su Barrett, evidenziavano come l'accuratezza dell'EUS nella precisa valutazione dello stadio T era solo del 65%.

Pouw e coll. [7] hanno condotto uno studio retrospettivo su 131 pazienti con neoplasie in stadio early dell'esofago e del cardias (7 adenocarcinomi cardiaci, 10 carcinomi squamosi e 114 adenocarcinomi insorti su Barrett). Lo scopo era quello di verificare l'affidabilità dell'EUS nella valutazione delle lesioni precoci, in comparazione con i criteri endoscopici previsti dalla classificazione di Parigi.. Sulla base di tale classificazione, le lesioni considerate a maggior rischio di interessamento della sottomucosa e quindi di metastasi linfonodali sono quelle elevate, depresse od

ulcerate rispetto a quelle piatte; altri criteri sono le dimensioni maggiori di 20 mm ed un grading avanzato. In 105 casi la valutazione ecoendoscopica, evidenziava un quadro di sostanziale normalità, ma nel 24% di tali casi, l'esame istologico dopo resezione endoscopica (RE) della lesione, effettuata in tutti i casi, faceva rilevare la presenza di fattori di rischio per metastasi linfonodali quali, infiltrazione della sottomucosa (17 casi), invasione linfo-vascolare (6 casi) o infiltrazione del margine di resezione verticale (2 casi). Al contrario in 14 casi con alterazioni ecoendoscopiche suggestive di rischio di metastasi linfonodali, ma criteri endoscopici favorevoli per una resezione endoscopica, solo in 7, alla valutazione istologica dopo RE si confermava un' infiltrazione della sottomucosa. In base ai risultati dello studio, gli autori concludevano che il work up ottimale per la verifica della fattibilità di un trattamento endoscopico dell'early esophageal cancer (EEC), dopo una dettagliata valutazione endoscopica, dovrebbe prevedere direttamente la mucosectomia, quale ultimo step del processo diagnostico-stadiativo. L'impiego dell'ecoendoscopia non sarebbe quindi necessario, visto che spesso non è in grado di ottenere una chiara differenziazione tra T1m e T1sm.

Diverso e certamente più articolato è il giudizio sull'affidabilità dell'EUS che emerge dai risultati di una metanalisi a cura di Thosani e coll. [8] su 19 studi internazionali per un totale di 1019 pazienti. In tutti gli studi considerati i risultati della stadiazione ecoendoscopica erano stati confrontati con la stadiazione patologica ottenuta da campioni di mucosectomia o di resezione chirurgica. L'analisi statistica dei dati della letteratura evidenziava che la sensibilità e specificità complessive dell' EUS erano

rispettivamente 85%, 87% per lo stadio T1a e 86% ed 86% per lo stadio T1b. Inoltre il valore predittivo positivo (VPP) e quello negativo erano rispettivamente 6.62 e 0.20 per lo stadio T1a e 5.13 e 0.17 per lo stadio T1b. E' da considerare che valori di predittività maggiori di 10 ed minori di 0.1 esprimono una forte evidenza che un test sia in grado, rispettivamente, di identificare una malattia quando presente e di escluderla quando assente, Pertanto i risultati complessivi della metanalisi farebbero pensare ad un'affidabilità sostanzialmente buona dell'ecoendoscopia nella stadiazione dell'EEC. I risultati dei diversi studi, però, sono tra loro molto eterogenei, in relazione ad una serie di fattori che gli autori hanno cercato di indagare. Suddividendo i lavori presi in esame in più sottogruppi si evidenziava, ad esempio, che l'accuratezza riportata dagli autori giapponesi era significativamente più elevata rispetto a quella dell'insieme di tutti gli studi e del sottogruppo di quelli effettuati al di fuori del Giappone. Ciò sta ad indicare l'importanza dei volumi di attività e quindi dell'esperienza degli operatori. Il fattore esperienza risulta evidente anche per quanto riguarda l'impiego dell'ultrasonografia ad alta frequenza (HFUS) con minisonde. Le cosiddette minisonde sono dei lunghi e sottili sondini che possono essere introdotti attraverso il canale operativo di un gastroscopio standard e sono dotati di una sonda meccanica rotante a scansione radiale con frequenze di lavoro elevate (generalmente 20MHz), che può essere posizionata in prossimità della lesione da esaminare direttamente sotto visione endoscopica. E' noto che utilizzando le frequenze convenzionali di 6 o 7.5 MHz la rappresentazione ecografica della parete gastrointestinale comprende 5 strati; utilizzando, invece, le alte frequenze possono

essere visualizzati fino a 9 strati e, soprattutto, può essere identificata la muscolaris mucosae, cruciale per la differenziazione T1a-T1b. In realtà, però, dalla metanalisi di Thosani non risultavano differenze significative nell'accuratezza complessiva in rapporto al tipo di strumento utilizzato. Ancora una volta i potenziali vantaggi derivanti dall'impiego delle minisonde si rendevano evidenti solo nel sottogruppo degli autori Giapponesi con una notevole affidabilità nel confermare la presenza di infiltrazione della mucosa (VPP 11.5 per T1a) e l'assenza di infiltrazione della sottomucosa (VPN 0.09 per T1b). Meno soddisfacente risultava la valutazione dell'interessamento della sottomucosa, con possibilità di sottostanziazione dovuta ad infiltrazione microscopica o, più frequentemente, di sovrastadiazione per infiammazione peritumorale, presenza di tessuto cicatriziale o problematiche tecniche, come eccessiva compressione della lesione. Un altro fattore che sembra incidere sui risultati della stadiazione EUS è il tipo istologico, con un'accuratezza migliore per il carcinoma squamoso rispetto all'adenocarcinoma. Un ulteriore fattore condizionante è costituito dalla sede della lesione. E' stato infatti riportato da Chemaly e coll. che l'accuratezza della stadiazione ecoendoscopica dell'EEC passa dall'87,1 % per le neoplasie localizzate a livello della porzione prossimale e media al 47,6% per quelle localizzate nel terzo distale ed a livello della giunzione esofago gastrica. Tale dato è confermato anche da uno studio di Rampado e coll. La situazione anatomica e funzionale a livello della g.e.g. ostacola la possibilità di ottenere una buona finestra acustica. In più, a livello dell'esofago distale la quasi totalità delle lesioni sono adenocarcinomi che insorgono su esofago di Barrett ed è

noto che l'eterogenea architettura tissutale con cripte e villi, l'infiammazione della mucosa ed il frequente rilievo di una doppia muscolaris mucosae che caratterizzano questa condizione, impedisce un'adeguata valutazione ecoendoscopica. Il fatto che la maggior parte delle neoplasie superficiali nei paesi occidentali siano degli adenocarcinomi, spesso localizzati nell'esofago terminale, può spiegare la differenza di risultati degli studi americani ed europei rispetto a quelli giapponesi.

Commento sui dati della letteratura

In sostanza, allo stato attuale, secondo quanto emerge dai dati della letteratura, di fronte ad una lesione superficiale dell'esofago il work up diagnostico-stadiativo dovrebbe prevedere preliminarmente un'adeguata valutazione endoscopica, possibilmente integrata con metodiche accessorie come alta definizione, cromo magnificazione o virtual chromo endoscopy. Quindi, in tutti i pazienti, dovrebbe essere effettuata un'ecoendoscopia con strumento convenzionale per escludere la presenza di una neoplasia invasiva (T2) e valutare l'eventuale presenza di linfonodi.(Tab.1) In assenza di una neoplasia invasiva, in tutti i casi in cui sia tecnicamente possibile andrebbe effettuata, a scopo diagnostico, una resezione endoscopica, che diventa il trattamento definitivo in caso di conferma di stadio T1a senza infiltrazione linfovaskolare; in caso di stadio patologico T1b il paziente va avviato alla chirurgia. Se alla valutazione ecoendoscopica preliminare erano stati

evidenziati linfonodi, prima dell'intervento va effettuato un agoaspirato ecoendoguidato e, in caso di conferma di metastasi, si pone l'indicazione ad una terapia neoadiuvante. Secondo la maggioranza degli autori, un'ulteriore valutazione ecoendoscopica con minisonde ad alta frequenza del tumore primitivo non risulterebbe utile ai fini della selezione dei pazienti, per l'insufficiente affidabilità nella diagnosi dell'infiltrazione della sottomucosa che, se presente all'ultrasonografica, non esclude automaticamente una resezione endoscopica a scopo diagnostico. Laddove, però, vi sia un'adeguata esperienza con le minisonde e la resezione endoscopica presenti difficoltà tecniche, per esempio in rapporto alla sede, o quando lo scollamento della lesione (lifting sign) non risulti agevole, il ricorso alla valutazione ultrasonografica con minisonde ad alta frequenza appare giustificato per cercare di ottenere qualche informazione supplementare.

Bibliografia

1. Ajani JA, D'Amico JA, Almhanna K et al. (2015) Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. J. Natl Compr. Canc. Netw. 13: 194–227.
2. Holscher AH, Bollschweiler E, Schroder W, et al. (2011) Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. Ann Surg 254:802-8.

3. Puli SR, Reddy JB, Bechtold M, et al. (2008) Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J. Gastroenterol.*; 14: 1479–90.
4. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, et al. (2001) The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 54:714-9.
5. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, et al. (2006) Clinical impact of conventional endosonography and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the assessment of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma who have been referred for endoscopic ablation therapy. *Endoscopy* 38:157-61.
6. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, et al. (2010) Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:1037-41.
7. Pouw RE, Helderdoorn N, Herrero LA, et al. (2011) Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases. *Gastrointest Endosc* 73:662-8.
8. Thosani N, Singh H, Bhutani MS, et al. (2012) Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 75: 242-53.

9. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. (2008) Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy* 40: 2-6.
10. Rampado S, Bocus P, Battaglia G, et al. (2008) Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the oesophagus. *Ann Thorac Surg* 85: 251–6.

Tabella1: Possibile algoritmo diagnostico per le lesioni precoci esofagee

(LPE)

