

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

---

# TEZĂ DE DOCTORAT

ROLUL EXPLORĂRILOR NEINVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI  
STADIALIZAREA CANCERULUI ESOFAGIAN

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof.univ.dr. Rogoveanu Ion

STUDENT-DOCTORAND:

Tănasie-Vasile Manuela Ioana

---

CRAIOVA

-2018-

# CUPRINS

CUPRINS	2
<b>I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>Error! Bookmark not defined.-58</b>
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	<b>Error! Bookmark not defined.9</b>
CAPITOLUL 1. STUDIUL CLINICO-IMAGISTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN CANCERUL ESOFAGIAN – PROBLEME GENERALE –	49-119
CAPITOLUL 2. EVALUAREA TUMORII PRIMARE ȘI A DISEMINĂRII LIMFATICE GANGLIONARE ÎN CANCERUL ESOFAGIAN - STUDIU COMPARAT IMAGISTICO-HISTOLOGIC -	7-183
CAPITOLUL 3. ROLUL INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE NON-INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL METASTAZELOR ȘI AL LEZIUNILOR MALIGNNE SINCRONE TUMORII PRIMARE ÎN CANCERUL ESOFAGIAN. SUCCESIUNEA INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE NON-INVAZIVE DE STADIALIZARE	12-208
<b>III. CONCLUZII FINALE</b>	<b>14-213</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIE</b>	<b>Error! Bookmark not defined.-240</b>

## INTRODUCERE

Creșterea incidenței cancerului de esofag în ultimii 20-30 de ani, problemele legate de diagnosticul și tratamentul acestei teribile boli care interesează un organ profund cu o clinică săracă, cel puțin din punct de vedere obiectiv, dificil de abordat, cu o rată de rezecție sub 50%, cu o morbiditate postoperatorie încărcată și cu o supraviețuire postoperatorie la distanță încă scăzută m-au determinat să aleg drept temă a tezei de doctorat "Rolul explorărilor neinvazive în diagnosticul și stadializarea cancerului esofagian".

Stabilirea unui diagnostic cât mai precoce este elementul determinant pentru un prognostic favorabil postterapeutic; astfel, în stadiile I și IIA supraviețuirea este de 40-62% pe când în stadiile IIB și III este de 18-25%.

Stabilirea cu acuratețe a stadiului evolutiv al cancerului esofagian este foarte importantă deoarece constituie factorul determinant în alegerea opțiunii terapeutice adoptate fiecărui pacient. Din acest punct de vedere diversele metode de imagistică medicală stabilesc extensia loco-regională și metastazarea la distanță în cancerul esofagian.

Tehnicile de imagistică medicală au evoluat semnificativ în ultimii ani. Inițial examenul radiologic cu substanță de contrast în strat subțire asociat endoscopiei și biopsiei au fost folosite cu succes în diagnosticul displaziei de grad înalt și a cancerului esofagian incipient. Examenul radiologic poate doar sugera stadiul evolutiv al bolii, după gradul de interesare a lumenului esofagian, după întinderea tumorii în axul organului.

Computer tomografia (CT), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și ecoendoscopia (EUS) sunt considerate în momentul actual ca modalități standard (explorări imagistice standard) de stabilire a stadiului evolutiv loco-regional ca și extensia la distanță în cancerul esofagian. Aceste tehnici de imagistică medicală sunt complementare, utilizarea lor singulară nefiind edificatoare pentru diagnosticul stadiului în cancerul de esofag.

# STUDIUL CLINICO-IMAGISTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN CANCERUL ESOFAGIAN – PROBLEME GENERALE –

---

## MATERIAL ȘI METODĂ

**Pacienți.** Studiul a fost realizat pe un lot de 103 pacienți diagnosticați cu neoplasm esofagian și neoplasm esogastric tipul 1 și 2 Siewert, internați în Clinica II Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Nr. 1 din Craiova, în perioada 1 Ianuarie 2007 – 31 Decembrie 2016. Neoplasmul esogastric tip Siewert 3 nu a fost inclus în lotul analizat.

Șase cazuri de cancer al esofagului cervical au fost internați cu tumori local avansate, inoperabile și stare generală extrem de severă în vederea strict a stabilirii unei căi de nutriție (gastrostomă); explorările în aceste cazuri au fost limitate și acești pacienți au fost excluși din studiu.

În final lotul de studiu a fost reprezentat de 97 de cazuri de cancer esofagian confirmat prin examen histopatologic.

În funcție de posibilitățile de diagnostic avute la dispoziție pacienții au fost împărțiți în două loturi: primul lot a fost reprezentat de pacienții internați în perioada Ianuarie 2007 – Decembrie 2011, când metodele imagistice avute la dispoziție au fost restrânse, și perioada Ianuarie 2012 – Decembrie 2016, în care protocolul diagnostic a fost în totalitate respectat.

## REZULTATE

Cancerul esofagian a fost diagnosticat la 86 de bărbați (88,65%) și 11 femei (11,34%).

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 51 și 89 de ani, cu medie de  $65,44 \pm 7,23$  de ani; vârsta medie la bărbați a fost de  $64,93 \pm 9,27$ , în timp ce la femei vârsta medie a fost de  $69,45 \pm 5,86$  ani. Deși la femei cancerul esofagian a apărut aparent la o vârstă mai înaintată, nu a existat o diferență semnificativă statistic din acest punct de vedere ( $p=0,051$ ).

	Global N (%)	Carcinom scuamos n (%)*	Adenocarcinom n (%)*
fumatul	78 (80,41%)	62(91,17%)	16(55,17%)
alcool	37(38,14%)	31(45,58%)	6(20,68%)
obezitate	19(19,58%)	2(2,94%)	17(58,62%)
RGE	6(6,18%)	1(1,47%)	5(17,24%)

\*% se raportează la numărul de carcinoame de același tip (68 de carcinoame scuamoase și 29 de adenocarcinoame).

*Factori de risc în apariția cancerului esofagian, în lotul studiat*

### **Principalele aspecte clinice în lotul studiat**

semne și simptome	n	%
disfagia	97	100
regurgitații	14	14,43
sialoree	2	2,06
pirozis	7	7,21
durere retrosternală	8	8,24
durere epigastrică	11	11,34
vărsături	4	4,12
tumora palpabilă	1	1,03
HDS	1	1,03
scădere ponderală	62	63,91
astenie	10	10,3
anemie	35	36,08
hipoproteinemia	63	64,94

*Principalele simptome și semne clinice și biologice în lotul studiat*

**Evaluarea terenului pacientului și a riscului intervenției chirurgicale** implică în mod particular evaluarea funcției cardiace, respiratorii, hepatice și a statusului nutrițional. Toate aceste elemente determină riscul operator, majoritatea complicațiilor postoperatorii, reprezentate în special cele cardio-respiratorii și anastomotice, fiind asociate cu modificări ale acestor funcții. Evaluarea riscului preoperator se bazează pe cuantificarea acestor parametrii, dar rezultatele acestor indicatori de risc pot fi contradictorii și nu se corelează totdeauna cu evoluția postoperatorie imediată a pacientului.

**Depistarea afecțiunilor asociate cu influență asupra strategiei terapeutice** se referă în special la depistarea unor neoplazii concomitente cancerului esofagian

scuamos, recunoscut ca asociind localizări maligne sincrone sau metacrone ce survin cu o incidență de până la 7%, mai mare dacă în protocolul diagnostic inițial este utilizat PET-CT-ul.

Este cunoscută asocierea carcinomului scuamos cu localizări pulmonare maligne primitive, renale, colice; în lotul studiat au fost cinci cazuri care au asociat neoplazii concomitente sau metacrone carcinomului scuamos esofagian: un carcinom sincron urotelial renal, un adenocarcinom de colon sincron, un adenocarcinom de colon metacron, un carcinom de prostată metacron și un carcinom bazocelular cutanat sincron. Dacă în ultimele trei cazuri influența terapeutică nu a fost semnificativă, în primele două cazuri asocierea neoplazică a determinat modificarea strategiei chirurgicale și au crescut riscul de mortalitate postoperatorie. Ecografia abdominală, radiografia toracică simplă, dar mai ales CT de torace și abdomen și PET-CT-ul joacă un rol esențial în diagnosticul preoperator al acestor asocieri neoplazice.

# **EVALUAREA TUMORII PRIMARE ȘI A DISEMINĂRII LIMFATICE GANGLIONARE ÎN CANCERUL ESOFAGIAN - STUDIU COMPARAT IMAGISTICO-HISTOLOGIC -**

---

## **REZULTATE**

### **Rezultatele examenului histopatologic în evaluarea tumorii primare și a ganglionilor limfatici regionali în lotul studiat**

Examenul histopatologic, pe lângă implicațiile diagnostice, terapeutice și prognostice reprezintă punctul de pornire al oricărei analize a tehnicilor de evaluare preoperatorie în cancerul esofagian. Din acest motiv analiza principalelor aspecte ale explorărilor imagistice (acuratețe, sensibilitate, specificitate) întâlnite în cazuistica analizată va începe cu elementele de anatomie patologică, deși în practica medicală rezultatul anatomo-patologic vine după efectuarea unor protocoale diagnostice imagistice și terapeutice.

Scopul analizei rezultatelor examenului patologic este evidențierea unor diferențe semnificative între diverșii parametrii morfologici și histologici ai celor două forme histopatologice de bază (carcinomul scuamos și adenocarcinomul esofagian) care ar putea influența rezultatele studiului imagistic al tumorii primare esofagiene și al teritoriului limfatic de drenaj regional.

Examenul anatomo-patologic aduce lămuriri asupra unor aspecte fundamentale în cancerul esofagian, începând cu principalele elemente de morfologie a tumorii și continuând cu datele despre structura microscopică a acesteia.

### **Rolul endoscopiei și al esofagografiei în stabilirea diagnosticului pozitiv și stadial în cancerul esofagian**

În afara diagnosticului pozitiv endoscopia permite aprecierea unor parametrii morfologici legați de tumoră, care influențează utilizarea metodelor imagistice subsecvente: stabilirea topografiei tumorale la nivelul esofagului (cervical, toracic superior, toracic mediu sau inferior), aspectul morfologic al tumorii primare, gradul obstrucției realizată de aceasta, lungimea tumorii.

Gradul stenozei determinată de cancerul esofagian se pare că se corelează cu supraviețuirea la distanță: pacienții cu stenoză esofagiană strânsă diagnosticată

endoscopic au o supraviețuire la distanță mai redusă comparativ cu pacienții fără stenoză esofagiană.

De asemenea, endoscopia permite diagnosticul unor leziuni asociate, care pe de o parte se pot constitui în factori de risc pentru apariția cancerului esofagian (esofagite de reflux, esofagite post-caustice, leziuni benigne sau maligne sincrone) și pe de altă parte pot influența decizia terapeutică.

Pe de altă parte, endoscopia sugerează aspectul macroscopic al tumorii primare, anticipând parțial posibilitatea rezecției tumorii esofagiene.

În cazul leziunilor stenozante detalii despre lungimea tumorii și posibilele leziuni asociate sub-tumorale sunt aduse de **esofagografia cu substanță de contrast**.

În prezent își păstrează valoarea în special în cazul tumorilor stenozante, în care pasajul tumoral cu endoscopul nu este posibil, permițând aprecierea lungimii tumorii și diagnosticul unor leziuni asociate sub-tumorale, dar valoarea esofagografiei baritate este legată în principal de monitorizarea răspunsului la terapia neo-adjuvantă. Astfel, în numeroase situații rămâne investigația imagistică de primă intenție în cancerul esofagian.

Malignitatea leziunii stenozante esofagiene a fost sugerată de examenul radiologic în 95,8% din cazuri.

### ***Tomografia computerizată în evaluarea preoperatorie a tumorii esofagiene primare și a ganglionilor limfatici regionali***

Practic computer tomografia nu poate diferenția tumorile T1 de tumorile T2, și deci nu poate contribui la decizia de rezecție endoscopică a tumorii incipiente, cu excepția situațiilor în care evidențiază adenopatii regionale posibil invadate care vor contraindica rezecția endoscopică.

Stadiul T3 este apreciat tomografic prin invazia grăsimii mediastinale periesofagiene, deși numeroase studii atrag atenția asupra incapacității tomografiei de a aprecia sau exclude o invazie minimă periesofagiană. Acuratețea stadializării tomografice a categoriei T3 este în jur de 74%, variind între 59 și 82%.

În studiul actual, acuratețea, sensibilitatea și specificitatea tomografiei computerizate în diagnosticul categoriei T3 au fost de 32,55%, 40% și 15,38%.

În lotul studiat, acuratețea tomografiei în apreciere stadiului T4 se încadrează în datele din literatură, fiind de 74,41, dar cu o sensibilitate de numai 40%; probleme



apar totuși când referirea se face și la cazurile care nu au fost rezecate și au beneficiat de o tomografie neconcludentă preoperatorie, acuratețea scăzând la 61,22%, cu o sensibilitate de numai 9,09%. De asemenea, acuratețea tomografiei scade și când este cazul diferențierii între stadiile T4a și T4b, dar datorită numărului mic de cazuri nu am putut face aprecieri asupra diferențelor raportate la organele invadate.

În prezicerea rezecabilității tumorale, tomografia computerizată a avut o acuratețe de 64,1% și o sensibilitate de 67,3% cu o specificitate de 57,69%.

Un alt rol al tomografiei computerizate este legat de aprecierea *extensiei ganglionare regionale*.

În studiul prezentat tomografia computerizată a avut o acuratețe, sensibilitate și specificitate de 55,81, 47,61 și 63,63%; rezultatele se suprapun peste cele din literatură, care arată o valoare relativ redusă a tomografiei computerizate în evaluarea statusului ganglionar în cancerul esofagian.

### ***Ecoendoscopia în evaluarea preoperatorie a tumorii esofagiene primare și a ganglionilor limfatici regionali***

Ultrasonografia endoscopică (ecoendoscopia) reprezintă singura metodă imagistică ce poate diferenția tunicile peretelui esofagian; din acest motiv, ecoendoscopia este indispensabilă în momentul actual în stabilirea categoriei T a cancerului esofagian și în special în diferențierea categoriei T1 de T2-T4, dacă tratamentul endoscopic se dorește a fi aplicat.

În lotul analizat, acuratețea globală a ecoendoscopiei pentru stabilirea stadiului T a fost de 65,51%, relativ similar studiului publicat de Räsänen și col., dar cu o rată de supra-stadializare 13,79% și o rată de sub-stadializare de 20,68% (figura II. 2.25); acest fapt este datorat probabil abilității de a detecta invazia musculară, dar cu o scădere a acurateței pentru tumorile cu extensie în grăsimea periesofagiană (T3).

În cazul tumorilor T2 ecoendoscopia a avut o acuratețe de 79,3%, cu o sensibilitate de 66,67% și o specificitate de 82,6%, fiind evident mult superioară tomografiei computerizate în diagnosticul acestei categorii, tomografia neavând posibilitatea de a diferenția tumorile T2 de cele T3.

Pentru tumorile T3 acuratețea ecoendoscopiei a scăzut la 68,96%, sensibilitatea la 63,15% iar specificitatea la 80%, fiind în orice caz și aici superioară tomografiei computerizate (32,55% acuratețe, 40% sensibilitate și 15,38% specificitate

pentru tomografia computerizată); scăderea valorii ecoendoscopiei în stadiul T3 se datorează gradului mai mare de obstrucție pe care aceste tumori îl determină.

În stabilirea categoriei T4 ecoendoscopia se lovește de același obstacol: stenoza lumenului esofagian determinată de o tumoră de regulă voluminoasă împiedică examinarea ecoendoscopică astfel că acuratețea metodei este diminuată; la aceasta se adaugă și riscul de sub-stadializare pentru tumorile care depășesc limita de penetrare a ecoendoscopiei. Cu toate acestea, pentru stadiul T4 în lotul studiat am înregistrat o acuratețe a ecoendoscopiei de 86,2%, cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 88%, valori care pot fi totuși influențate statistic de numărul mic de cazuri de astfel de tumori examinate endoscopic.

Evaluarea invaziei ganglionilor limfatici de către ecoendoscopie se bazează pe o serie de criterii morfologice: mărimea de regulă peste 10 mm, forma rotundă, hipoecogenitate și limite clare.

Puncția aspirativă cu ac fin în ganglionul suspect și elastografia constituie două metode utilizate și în lotul analizat care pot contribui la creșterea acurateței, sensibilității și specificității metodei.

În lotul studiat, acuratețea ecoendoscopiei în identificarea ganglionilor limfatici invadați a fost de 68,96%, cu o sensibilitate de 78,57% și o specificitate de 60%, relativ similare studiului publicat de Choi și col.: 66% acuratețe cu 42% sensibilitate și 91% specificitate.

Ecoendoscopia rămâne o investigație extrem de utilă, chiar și în cazul tumorilor stenozante, așa cum remarca și Räsänen și col., acestea fiind în majoritatea cazurilor tumori T3 sau T4, cu invazie ganglionară regională foarte probabilă.

### ***PET/CT în evaluarea tumorii primare și a invaziei ganglionare în cancerul esofagian***

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este o investigație modernă, bazată pe metabolismul crescut al celulelor tumorale comparativ cu al celulelor normale; în momentul actual PET rămâne o investigație costisitoare și greu disponibilă, elemente la care se adaugă și anumite limitări ale metodei în diagnosticul tumorii primare și al ganglionilor limfatici regionali în cancerul esofagian. Toate aceste elemente fac ca PET să fie considerată o metodă adițională de stadializare, scopul principal nefiind diagnosticul tumorii primare ci identificarea invaziei ganglionare și a metastazelor la distanță.

În lotul analizat PET a fost utilizat doar cu scopul de a identifica o serie de metastaze suspectate la tomografia computerizată, într-un număr limitat de cazuri, în care nu am avut posibilitatea de a analiza valoare PET în diagnosticul categoriilor T și N din clasificarea TNM.

Cu toate acestea, deși indicația primară a fost confirmarea sau infirmarea unor metastaze la distanță, PET a avut abilitatea de a detecta prezența unor metastaze în ganglionii cervicali, precum și detecția tumorii primare. Datorită numărului mic de cazuri aceste elemente nu au putut fi analizate în cazuistica prezentată.

# **ROLUL INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE NON-INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL METASTAZELOR ȘI AL LEZIUNILOR MALIGNESINCRONE TUMORII PRIMARE ÎN CANCERUL ESOFAGIAN. SUCCESIUNEA INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE NON-INVAZIVE DE STADIALIZARE**

---

Diagnosticul clinic al metastazelor este inefficient, fiind posibil pentru anumite localizări accesibile, dar de regulă la pacienți depășiți din punct de vedere terapeutic. Prin urmare un rol important revine investigațiilor imagistice non-invazive, dintre care tomografia computerizată și PET-CT sunt cele mai utilizate actual.

## **Incidența metastazelor la distanță la pacienții din lotul studiat**

La momentul diagnosticului clinic și/sau după efectuarea toracotomiei și/sau laparotomiei 19 pacienți (19,58%) au prezentat metastaze la distanță.

Tomografia computerizată de torace și abdomen a diagnosticat 16 cazuri în stadiul IV (prezența de metastaze); 7 cazuri au fost fals pozitive.

În 9 cazuri tomografia computerizată a eșuat în identificarea metastazelor la distanță.

**PET-CT** a fost disponibilă în numai 4 cazuri. Într-un caz PET-CT a exclus o metastază pulmonară suspectată tomografic, iar în alte două cazuri a identificat o metastază în glanda suprarenală stângă, respectiv metastaze în ganglionii supraclaviculari, ficat și peretele abdominal, neidentificate prin tomografie computerizată.

## **Incidența leziunilor maligne sincrone sau metacrone cancerului esofagian la pacienții din lotul studiat**

La pacienții din lotul studiat au fost identificate 5 cazuri (5,15% incidență) de leziuni maligne asociate carcinomului scuamos esofagian:

- un caz de carcinom bazocelular cutanat, sincron;
- un caz la care în antecedentele pacientului cu neoplasm esofagian scuamo-celular a fost prezent un carcinom de prostată;

- două cazuri la care carcinomul scuamos esofagian a fost asociat cu adenocarcinom colonic: un caz sincron și un caz la care neoplazia colonică a fost operată în antecedente;
- un caz de carcinom urotelial renal sincron carcinomului scuamos esofagian.

Studiile imagistice au avut un rol esențial în diagnosticul adenocarcinomului colonic sincron și a carcinomului urotelial renal.

Carcinomul urotelial renal a fost asimptomatic, fiind descoperit incidental în cursul examenului ecografic abdominal, completat ulterior cu tomografia computerizată.

Tomografia computerizată a eșuat în identificarea adenocarcinomului colonic, asimptomatic.

În cazul celorlalte leziuni maligne investigațiile imagistice au avut un rol limitat, dar tomografia computerizată a fost utilizată pentru a detecta eventuale metastaze ale carcinomului scuamos esofagian dar posibil plecate și de la carcinomul prostatic.

## CONCLUZII

---

1. Diagnosticul stadial al cancerului esofagian reprezintă o componentă esențială a diagnosticului, cu implicații directe asupra strategiei terapeutice.
2. Endoscopia digestivă superioară reprezintă principala metodă imagistică de diagnostic, permițând prelevarea de biopsii și stabilirea unui diagnostic pozitiv de certitudine.
3. Esofagografia baritată (sau cu substanță de contrast hidrosolubilă în cazul suspiciunii de invazie tumorală a căilor aeriene) își păstrează valoarea în aprecierea lungimii tumorii primare, a localizării cancerului la nivelul segmentelor esofagiene și în aprecierea mărimii tumorii sub tratament neoadjuvant, radio și/sau chimioterapic.
4. Tomografia computerizată de torace și abdomen reprezintă metoda imagistică cea mai frecvent utilizată pentru stabilirea stadiului evolutiv al tumorii primare și al invaziei ganglionare, și pentru stabilirea rezecabilității tumorale. În lotul studiat tomografia computerizată a avut o acuratețe de 64,1% în prezicerea rezecabilității tumorale, cu o sensibilitate de 67,3% și o specificitate de 57,69%.
5. Ecoendoscopia esofagiană rămâne metoda imagistică de bază în stabilirea stadiului tumoral T, dar cu o acuratețe globală de 65,51% și o rată de sub-stadializare de 20,68% și de supra-stadializare de 13,79%.
6. PET-CT reprezintă o metodă încă rareori disponibilă în stadializarea cancerului esofagian, dar datele din literatură arată valori relativ similare cu tomografia computerizată și ecoendoscopia esofagiană în ceea ce privește acuratețea, sensibilitatea și specificitatea stadializării categoriilor T și N.
7. Tomografia computerizată reprezintă investigația imagistică cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticul metastazelor la distanță; PET-CT, deși pare mai eficientă, este mai rar disponibilă.
8. Detectia malignităților primare sincrone se poate realiza numai imagistic, majoritatea fiind asimptomatice la momentul diagnosticului.

**Cuvinte cheie: carcinom esofagian, computer tomografie, ecoendoscopie, PET-CT**