

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

CANCRO DELL'ESOFAGO

Introduzione

Il cancro dell'esofago si presenta solitamente con una disfagia rapidamente progressiva per i cibi solidi, associata a un marcato calo ponderale. Il cancro si può verificare in qualunque punto dell'esofago e può apparire come una stenosi, come una massa o come un placca. L'American Cancer Society ha stimato che negli USA, 8700 uomini e 2800 donne moriranno di cancro dell'esofago nel 1997.

Carcinoma epidermoide (a cellule squamose): il carcinoma epidermoide dell'esofago è raro negli USA; è responsabile dell'1,5% di tutti i cancri e del 7% dei cancri GI. L'American Cancer Society ha stimato che nel 1997, ci saranno 9400 nuovi casi negli uomini e 3100 nelle donne. Tuttavia, l'incidenza è più alta in Cina, Puerto Rico, Singapore, Sud Africa, Svizzera, Francia e nella zona litoranea dell'Iran sul mar Caspio.

Il carcinoma epidermoide è associato all'ingestione di alcol, al consumo di tabacco (sotto qualunque forma), al papillomavirus umano, all'ingestione di soluzioni alcaline (che causano stenosi), alla scleroterapia, alla sindrome di Plummer-Vinson, all'irradiazione dell'esofago, alle membrane esofagee, all'acalasia e al carcinoma epidermoide della testa e del collo. La tilosi (ipercheratosi palmare e plantare) e il papilloma a cellule squamose possono essere delle lesioni precancerose. Il carcinoma epidermoide è tre volte più frequente tra le persone di colore rispetto ai bianchi. La sopravvivenza a 5 anni per gli uomini di colore americani è del 4,1% contro quella del 6,5% degli uomini bianchi.

Adenocarcinoma: l'incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago distale è in aumento, ma il tumore è raro nelle persone di colore. L'adenocarcinoma dell'esofago distale è difficile da distinguere dall'adenocarcinoma del cardias che invade l'esofago distale.

Quasi tutti i pazienti con un adenocarcinoma primitivo dell'esofago distale hanno prima un **esofago di Barrett**, che è dovuto a una malattia cronica da reflusso gastroesofageo e all'esofagite da reflusso. Nell'esofago di Barrett, una mucosa colonnare e ghiandolare, simile a quella dello stomaco, sostituisce l'epitelio squamoso stratificato dell'esofago distale durante la fase di guarigione dell'esofagite acuta. La maggior parte degli adenocarcinomi dell'esofago distale origina da un esofago di Barrett. Il tabacco e l'alcol non sono importanti nell'eziologia di questo tumore. L'adenocarcinoma dell'esofago distale può anche originare nel fondo gastrico e diffondersi per via sottomucosa a tutto il terzo inferiore dell'esofago.

Altri tumori maligni: i tumori maligni meno frequenti dell'esofago includono il carcinoma a cellule fusiformi (una variante scarsamente differenziata del carcinoma epidermoide), il carcinoma verrucoso (una variante ben differenziata del carcinoma epidermoide), lo pseudosarcoma, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenosquamoso, il cilindroma (adenocarcinoma cistico), il carcinoma primitivo a piccole cellule, il coriocarcinoma, il carcinoide, il sarcoma e il melanoma maligno primitivo.

Il carcinoma della laringe, del faringe, delle tonsille, del polmone, della mammella, dello stomaco, del fegato, del rene, della prostata, del testicolo, delle ossa e della cute possono metastatizzare all'esofago. Queste metastasi, di solito, interessano il tessuto connettivale lasso intorno all'esofago e crescono verso il lume, mentre i carcinomi primitivi dell'esofago iniziano nella mucosa o nella sottomucosa e si estendono sia verso l'esterno che verso l'interno.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

Sintomi e segni

Il carcinoma dell'esofago in stadio precoce può passare inosservato. Quando il lume dell'esofago si riduce a < 14 mm, si manifesta la disfagia (difficoltà alla deglutizione o sensazione che il cibo si arresti durante il passaggio nell'esofago) che è il sintomo più comune. Il paziente inizialmente ha difficoltà con i cibi solidi, poi con quelli semisolidi e infine con i cibi liquidi e la saliva; questa progressione nel tempo suggerisce la presenza di un processo maligno espansivo piuttosto che di uno spasmo, di un anello benigno o di una stenosi peptica. Il dolore toracico, di solito, si irradia al dorso.

La perdita di peso è pressoché costante anche quando il paziente ha un buon appetito. La compressione del nervo laringeo ricorrente può causare la paralisi di una corda vocale e la raucedine. La compressione dei nervi simpatici può causare la sindrome di Horner e la compressione nervosa in altre sedi può provocare dolore spinale, singhiozzo o paralisi del diaframma. Il versamento pleurico maligno o le metastasi polmonari possono causare dispnea. L'interessamento intraluminale del tumore può causare odinofagia, vomito, ematemesi, melena, anemia sideropenica, inalazione, tosse, ascessi polmonari e polmoniti. Gli altri sintomi possono includere la sindrome della vena cava superiore, l'ascite maligna e il dolore osseo.

Poiché l'esofago è drenato lungo tutta la sua lunghezza da un plesso linfatico, si può verificare una diffusione ai linfonodi giugulari interni, cervicali, sopraclavicolari, mediastinici e celiaci, con una linfadenopatia apprezzabile a tali livelli. Il tumore di solito metastatizza al polmone e al fegato e probabilmente in sedi distanti (p. es., ossa, cuore, cervello, ghiandole surrenali, reni e peritoneo).

Diagnosi

Sebbene lo **studio rx con bario** possa dimostrare una lesione ostruttiva dell'esofago, l'endoscopia con la biopsia e l'esame citologico è l'approccio diagnostico preferito. La biopsia è positiva in circa il 70% dei pazienti, mentre il risultato dell'esame citologico dopo brushing è positivo in più del 95% dei casi. I tumori sono più frequentemente dei carcinomi epidermoidi; tra quelli al di fuori della giunzione gastroesofagea, il 30-40% è rappresentato da adenocarcinomi.

Lo studio rx con bario può essere eseguito prima dell'endoscopia; dimostra la localizzazione del tumore, riducendo il rischio di perforazioni esofagee involontarie o di traumi durante l'inserimento dell'endoscopio. Può indicare anche il grado dell'ostruzione tumorale e se la tosse e l'inalazione sono causate dall'ostruzione, dall'inalazione tracheale del cibo e della saliva o da una fistola tracheoesofagea.

L'**endoscopia** permette di eseguire una biopsia diagnostica, il brushing e le misurazioni aggiuntive sulle dimensioni del tumore e sulla sua localizzazione (in relazione al cricofaringe e al diaframma). Permette anche la dilatazione e il posizionamento di uno stent per mantenere il calibro del lume esofageo o per chiudere una fistola tracheoesofagea.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

La **TC** del collo, del torace, dell'addome e della pelvi può aiutare nella stadiazione del tumore attraverso l'identificazione di linfonodi aumentati di volume, di metastasi in organi distanti e di raccolte liquide maligne (versamento pleurico, ascite) e può aiutare a definire la reseccabilità, il centramento dell'irradiazione e la prognosi. La RMN è più costosa della TC, non offre particolari vantaggi ed è limitata dalla mancanza di un buon mezzo di contrasto per via orale.

L'**ecografia endoscopica** è una nuova tecnica che può fornire una precisa valutazione dell'estensione intramurale del tumore (parete esofagea) e del coinvolgimento dei linfonodi adiacenti. Tuttavia, questa tecnica viene eseguita solo in pochi centri con speciali apparecchiature ed esperienza.

La **manometria esofagea** e la **scintigrafia con radioisotopi** non sono molto utili nella diagnosi del carcinoma esofageo.

Prognosi e terapia

La prognosi generale del carcinoma esofageo è infausta, con una sopravvivenza a distanza < 5%. La mortalità totale, corretta per l'età, è di 3,4 persone/100000, valore molto simile all'incidenza del tumore stesso corretta per l'età. Le decisioni terapeutiche dipendono dall'accurata stadiazione del tumore, dall'esatta misurazione delle sue dimensioni, dalla localizzazione e dalla volontà del paziente (molti scelgono di rinunciare al trattamento).

Le opzioni terapeutiche del carcinoma epidermoide sono la resezione chirurgica o la radioterapia. L'adenocarcinoma dell'esofago distale viene, di solito, trattato con l'esofagectomia distale. La radioterapia è meno efficace in questo tumore che non è radiosensibile come il carcinoma epidermoide. L'esofago di Barrett risponde in modo contraddittorio alla terapia medica o chirurgica. Si raccomanda, spesso, una sorveglianza endoscopica della trasformazione maligna, a intervalli di 3-12 mesi sulla base del grado di metaplasia, ma l'efficacia dal punto di vista dei costi di tale protocollo è controversa.

L'intervento chirurgico, quando fattibile, offre al paziente una prolungata palliazione. La chemioterapia può prolungare la sopravvivenza in alcuni pazienti. Altre misure palliative comprendono le procedure di dilatazione, le protesi (stent), la terapia radiante e la fotocoagulazione con il laser della massa intraluminale.

La chemioterapia, quando usata nel postoperatorio, è simile a quella usata per l'adenocarcinoma dello stomaco medio o distale.

La **terapia chirurgica** è associata a una bassa percentuale di guarigione e a un'elevata percentuale di mortalità. Le percentuali di morbidità, di sopravvivenza a 5 anni e di mortalità sono molto dipendenti dalla selezione dei pazienti. La resezione in blocco ha minori probabilità di essere curativa in quelli (1) con > 75 anni, (2) con un tumore esteso oltre la parete esofagea, (3) con metastasi linfonodali, (4) con una frazione di eiezione cardiaca < 40% e (5) con un volume di espirazione forzata < 1,5 l. Tuttavia, la chirurgia palliativa raggiunge dei risultati molto importanti: > 90% dei pazienti è in grado, infatti, di assumere una dieta liquida o solida.

La scelta dell'intervento dipende dalla localizzazione e dalle dimensioni del tumore, dall'esperienza del chirurgo e dall'intento chirurgico. La resezione in blocco a fini radicali richiede l'asportazione di tutto il tumore, di alcuni cm di tessuto normale prossimalmente e distalmente al tumore, di tutti i linfonodi potenzialmente maligni e della parte di stomaco prossimale che include i linfatici di drenaggio distale. È necessaria, poi, per la

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA

Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

ricostruzione, la tubulizzazione dello stomaco con un'anastomosi esofagogastrica, l'interposizione del piccolo intestino o l'interposizione del colon. La piloroplastica è necessaria per assicurare un adeguato drenaggio gastrico dato che l'esofagectomia comporta una vagotomia bilaterale.

Le complicanze dell'intervento includono le fistole anastomotiche e le stenosi, il reflusso biliogastroesofageo e la sindrome da svuotamento (dumping syndrome). Il dolore toracico urente causato dal reflusso biliare dopo un'esofagectomia distale può essere più fastidioso del sintomo disfagico originale e può richiedere una successiva digiunostomia secondo Roux-en-Y per la diversione biliare. Un segmento interposto di piccolo intestino o di colon ha un'esile vascolarizzazione e si possono verificare a suo carico la torsione, l'ischemia o la gangrena.

La **radioterapia esterna**, di solito, è riservata, come terapia primaria, ai pazienti che non sono candidati all'intervento radicale, inclusi quelli che hanno una malattia avanzata. La radioterapia è controindicata nei pazienti con una fistola tracheoesofagea, poiché la distruzione del tumore ne causa l'allargamento. Nello stesso modo, i pazienti con tumori riccamente vascolarizzati possono andare incontro a emorragie massive quando la radioterapia distrugge il tessuto tumorale. Durante le prime fasi della radioterapia, l'edema può causare un peggioramento dell'ostruzione esofagea, la disfagia e l'odinofagia. Ciò può richiedere, all'inizio della radioterapia, la dilatazione dell'esofago o il posizionamento percutaneo ed endoscopico di una sonda gastrostomica per permettere una nutrizione enterale. Gli altri effetti collaterali della radioterapia includono la nausea, il vomito, l'anoressia, l'astenia, l'esofagite, l'eccessiva produzione esofagea di muco, la xerostomia, la stenosi, la polmonite attinica, la pericardite attinica, la miocardite e la mielite (lesione del midollo spinale).

La **chemioterapia** è di solito utilizzata come terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico o dopo la radioterapia. Diversi farmaci hanno un'attività antineoplastica nei confronti del carcinoma epidermoide quando usati da soli, inclusi il fluorouracile (5-FU), la mitomicina, il cisplatino, la doxorubicina, la vindesina, la bleomicina e il metotrexato. Le percentuali di risposta (cioè, la percentuale di persone che hanno una riduzione del 50% in tutte le aree misurabili del tumore) variano dal 10 al 40%, ma nella maggior parte dei casi le risposte sono incomplete (minore riduzione del tumore) e temporanee. Nessun agente è significativamente più efficace di un altro quando si considerano la risposta, la sopravvivenza, il costo e la tossicità. Il cisplatino è il farmaco più frequentemente usato nella chemioterapia combinata perché ha effetti collaterali diversi rispetto ai farmaci con cui viene usato, di solito il 5-FU e meno frequentemente la bleomicina.

La **terapia multimodale** (chirurgia, radioterapia e chemioterapia nello stesso protocollo di trattamento) è stata usata per controllare sia la malattia locale che le metastasi a distanza, ma è ancora sperimentale e di incerto beneficio.

Trial controllati non hanno accertato se la radioterapia o la chemioterapia devono essere somministrate prima o dopo l'intervento chirurgico e, se così, quanto tempo prima o dopo. Tuttavia, la radioterapia preoperatoria è stata impiegata per ridurre la massa tumorale, aumentare la resecabilità del carcinoma epidermoide e distruggere le metastasi microscopiche locali e regionali, vicine all'area da resecare. Nello stesso modo, la chemioterapia preoperatoria è stata usata per ridurre la massa tumorale, aumentare la percentuale di resecabilità del carcinoma epidermoide e controllare le metastasi a distanza. Tuttavia, non ci sono evidenze che la terapia preoperatoria aumenti la

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA

Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

percentuale di guarigione.

La radioterapia preoperatoria associata alla chemioterapia necessita di ulteriori valutazioni. Sono state studiate diverse combinazioni di radioterapia preoperatoria e cisplatino, etoposide e 5-FU. Sebbene in alcuni casi sia stata prolungata la sopravvivenza mediana, il decorso postoperatorio è stato più lungo. Non ci sono molte prove che la radioterapia postoperatoria combinata con la chemioterapia, prolunghi la sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. Tuttavia, alcuni dati dimostrano che la radioterapia combinata con il 5-FU e il cisplatino può determinare un aumento della sopravvivenza libera da malattia e di quella globale nei pazienti con cancro dell'esofago non resecato. I vantaggi sono stati osservati soprattutto per i pazienti con un cancro a cellule adenomatose o squamose e sono superiori a quelli ottenuti con la sola radioterapia.

Il **cateterismo** (dilatazione esofagea) è un'importante terapia adiuvante per mantenere la pervietà del lume esofageo, in qualunque fase, durante il decorso della malattia. I dilatatori oggi disponibili sono fatti passare sotto diretta visione endoscopica o sotto controllo fluoroscopico e sono quindi più sicuri. L'effetto della dilatazione esofagea può essere temporaneo. Gli stent esofagei mantengono la pervietà del lume esofageo più a lungo e possono occludere il lume di una fistola tracheoesofagea.

La **terapia endoscopica con il laser a granato di neodimio, ittrio e alluminio** è usata per il trattamento palliativo della disfagia attraverso la creazione di un canale centrale nella massa tumorale. Una tecnica distale-proximale permette di alleviare l'ostruzione in una sola seduta di trattamento (percentuale di successo di circa il 90%). Il trattamento laser è palliativo, non curativo e può essere ripetuto. La percentuale di complicanze della laser-terapia è inferiore a quella del posizionamento degli stent (10% contro 20%).

La **terapia fotodinamica** è un trattamento sperimentale che si propone di distruggere le cellule tumorali senza danneggiare i tessuti normali circostanti. Un derivato emoporfirinico che si localizza preferenzialmente nelle cellule tumorali viene iniettato EV; quando fotoattivato dal laser ad argon o dal laser al vapore d'oro, questa sostanza rilascia ossigeno molecolare ridotto, citotossico per le cellule tumorali.

Nel **bypass extracorporeo**, l'esofago proximale al tumore viene collegato a un tubo che è portato al di fuori della cute, fatto passare lungo la faccia anteriore del torace e poi fatto rientrare a livello dell'addome, dove la sua estremità distale viene collegata allo stomaco. Con questa tecnica, il tumore esofageo non viene resecato.

Il **supporto nutrizionale** mediante l'alimentazione enterale o parenterale migliora la tollerabilità e la fattibilità di tutti i trattamenti.