



**Linee guida**

# **TUMORI DELL'ESOFAGO**

**Edizione 2013**



**Coordinatore** Alberto GianLuigi Luporini

**Segretario Scientifico** Monika Ducceschi

**Estensori**

Paolo Bidoli  
Luigi Bonavina  
Federico Bozzetti  
Vanna Chiarion-Sileni  
Felice Cosentino  
Fabrizio Lombardi  
Felice Pasini  
Marco Platania

**Referee AIOM**

Stefano Cascinu  
Mario Mandalà  
Alberto Peracchia  
Pasquale Spinelli

**Referee AIRO**

**Referee SIAPEC**

Domenico Genovesi  
Massimo Rugge

## Indice

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduzione .....  | 6  |
| 2. Dati epidemiologici e aspetti correlati alla prevenzione .....              | 6  |
| 3. Inquadramento diagnostico .....   | 7  |
| 4. Algoritmi .....   | 13 |
| 5. Trattamento della malattia iniziale.....                                    | 21 |
| 5.1 Terapia chirurgica .....   | 21 |
| 5.2 Terapia neoadiuvante e chemioradioterapia alternativa alla chirurgia ..... | 23 |
| 5.3 Terapia adiuvante.....   | 30 |
| 5.4 Chemioradioterapia esclusiva .....   | 32 |
| 6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive .....                  | 35 |
| 6.1 Terapia nutrizionale .....   | 35 |
| 6.2 Cure palliative .....  | 36 |
| 6.3 Chemioterapia nella malattia metastatica .....                             | 39 |
| 6.4 Carcinoma dell'esofago a piccole cellule .....                             | 43 |
| 7. Follow-Up .....   | 43 |
| 8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE .....                        | 45 |
| 9. Bibliografia .....  | 47 |

*Allegato: Tabelle GRADE evidence profile*

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN\*\* oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE\*\*\* (se presenti).

| Grado di raccomandazione SIGN (1) | Raccomandazione clinica (2)  | Forza della raccomandazione clinica (3) |
|-----------------------------------|--|---|
| <b>B</b>                          | Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. | <b>Positiva debole</b>                  |

### (1) IL GRADO DI RACCOMANDAZIONE SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, il grado di raccomandazione viene indicato con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i livelli di evidenza dei singoli studi\*\*\*\*. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

#### Grado di raccomandazione SIGN

|          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.  |
|          | Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto |
| <b>B</b> | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.                |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+  |
| <b>C</b> | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.                 |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 2++   |
| <b>D</b> | Evidenze di livello 3 o 4  |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 2+  |

### (2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

### (3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata , in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia   | Significato  |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Positiva Forte</b>               | Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.     | Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve</u> essere offerto l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.   |
| <b>Positiva Debole</b>              | I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.       | Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze. |
| <b>Negativa Debole</b>              | I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.   | Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.  |
| <b>Negativa Forte</b>               | Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto. | Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.  |

#### \*\*\*\*LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>1 - &gt;</b> | <b>Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT</b>   |
| 1 ++            | Rischio di bias molto basso.  |
| 1 +             | Rischio di bias basso.  |
| 1 -             | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.  |
| <b>2 - &gt;</b> | <b>Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.</b>                            |
| 2 ++            | Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.         |
| 2 +             | Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.         |
| 2 -             | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale. |
| <b>3 - &gt;</b> | <b>Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.</b>   |
| <b>4 - &gt;</b> | <b>Expert opinion.</b>  |

#### Note:

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

\*\* SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

\*\*\* GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

(Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello degli algoritmi).

## 1. Introduzione

Il presente lavoro è redatto da un gruppo di specialisti di diversa estrazione (chirurghi toraco-addominali, radioterapisti, endoscopisti, nutrizionisti e oncologi medici) designati dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) alla stesura di Linee Guida per la diagnosi e la terapia delle neoplasie dell'esofago.

Ai fini di giungere ad un elaborato comune, è stato organizzato nel 2006 a Milano un Congresso Nazionale in cui sono state presentate e discusse le evidenze scientifiche pubblicate in letteratura e le esperienze di gruppi di lavoro italiani da molti anni impegnati in questo settore (*Bonavina, Luporini, Zucali 2007<sup>1</sup>*).

Al congresso è seguita l'elaborazione della prima edizione delle Linee Guida pubblicata on-line dall'AIOM nel 2006 a cui ha fatto seguito un primo aggiornamento nel settembre 2007 e revisioni annuali dell'elaborato. L'attuale edizione costituisce l'aggiornamento 2013 ad opera dello stesso gruppo di lavoro coordinato da Segretario Scientifico a cui si è aggiunta la collaborazione dal 2012 di oncologi medici da anni dedicati alla patologia.

## 2. Dati epidemiologici e aspetti correlati alla prevenzione

### Incidenza

Neoplasia relativamente rara, all'ottavo posto nel mondo, incidenza complessiva ~ 3-4 casi/100.000 abitanti (*Kamangar 2006<sup>2</sup>*).

In USA si stimano 37.640 nuovi casi/anno di tumori del tratto digerente superiore (esofago, giunzione gastro-esofagea, stomaco), 16.640 nuovi casi/anno di carcinoma dell'esofago e 14.500 decessi per carcinoma dell'esofago (*ACS 2010<sup>3</sup>*); nell'Unione Europea si stimano 43.700 nuovi casi/anno e 20.750 decessi negli uomini e 6.950 nella donne, con considerevole variabilità geografica (3/100.000 in Grecia, >10/100.000 in Francia) (*Bosetti 2008<sup>4</sup>*).

Attualmente risulta più frequente il terzo distale dell'esofago ove spesso è coinvolta la giunzione gastro-esofagea (GEJ), espressione della recente incrementata incidenza di adenocarcinoma rispetto alla variante squamocellulare (*NCI 2008<sup>5</sup>, Bollschweiler 2001<sup>6</sup>*).

In Italia è ancora prevalente l'istotipo squamoso (SCC) a differenza del Nord Europa e del Nord America dove l'adenocarcinoma (AC) ha superato l'SCC; tuttavia anche in Italia si assiste ad un aumento di AC con un incremento del 22% nel periodo 1980-1995 e del 35% nel periodo 1995-2004 (*Registri Tumori 2012<sup>7,8</sup>*).

In Italia ~ 2.000 nuovi casi/anno; Trentino, Friuli Venezia Giulia e Lombardia le regioni con maggior incidenza.

### Sesso

Colpito principalmente il sesso maschile con rapporto 2-5/1.

### Età

L'incidenza aumenta progressivamente dopo i 45-50 anni; l'età media è ~ 66 anni.

### Razza

Variante squamocellulare 6 volte più frequente nei maschi neri, adenocarcinoma 3 volte più frequente nei bianchi. Nella popolazione nera statunitense di età <50 anni, il carcinoma squamoso è la seconda causa di morte.

### Sede Anatomica

Il 15% dei carcinomi esofagei origina dal 1/3 superiore dell'esofago, il 50% dal 1/3 medio, il rimanente 35% dal 1/3 inferiore; in quest'ultima sede è prevalente l'adenocarcinoma associato a metaplasia di Barrett – Incidenza relativamente alta di neoplasie primitive sincrone in altri distretti - cavità orale, faringe, laringe, polmoni - (1-3%) o metacrone (4-9%) associate al carcinoma esofageo per fattori di rischio comuni. Per diffusione linfatica sottomucosa possono riscontrarsi lesioni esofagee sincrone a distanza (*"skip lesions"*).

### Eziologia

Fattori di rischio dominanti nella Comunità Europea: tabacco e alcol per i soggetti maschi; nelle donne l'aumento di incidenza negli ultimi anni è associato ad un più elevato consumo di sigarette.

**Alcool**

Aumenta il rischio di carcinoma squamoso dell'esofago ma non di adenocarcinoma (*Blot 1992*<sup>9</sup>).

**Tabacco**

Rischio 5-10 volte maggiore nei fumatori; rischio strettamente correlato al numero di sigarette consumate e agli anni complessivi di abitudine al fumo. Agente eziologico responsabile di tumore dell'esofago in ~ 1/3 dei casi. Rischio di carcinoma squamoso dell'esofago in soggetti che consumano contemporaneamente bevande alcoliche e sigarette aumentato fino a 100 volte (azione sinergica di cancerogeni nelle bevande alcoliche e nelle sigarette, maggior numero di lesioni critiche al DNA, riduzione capacità riparativa dei sistemi di controllo) (*Castellsague 1999*<sup>10</sup>).

**Dieta**

Ruolo teoricamente protettivo di frutta e verdura, arricchimento della dieta con beta carotene, vitamina E e selenio; rischio incrementato in carente stato nutrizionale e aumentata assunzione di carni rosse (*Blot 1993*<sup>11</sup>, *Engel 2003*<sup>12</sup>, *Cross 2007*<sup>13</sup>).

**Fattori Genetici****Tilosi**

Trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipercheratosi palmo-plantare e papillomi esofagei; sviluppo di carcinoma esofageo in età < 65 anni nel 95% dei casi (*Risk 1999*<sup>14</sup>).

**Precedente patologia esofagea****Sindrome di Plummer-Vinson**

Esofagite, anemia ferropriva, cheilosi, coilonichia, glossite, fragilità ungueale; sviluppo di carcinoma dell'esofago o dell'ipofaringe ~ 10% dei soggetti (*Ribeiro 1996*<sup>15</sup>).

**Acalasia**

Alterata motilità della muscolatura esofagea e mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore; il 14-16% dei soggetti può presentare un carcinoma squamoso dell'esofago dopo ~ 20 anni (*Peracchia 1991*<sup>16</sup>, *Aggestrup 1992*<sup>17</sup>).

**Lesioni da caustici**

~ 1-7% dei pazienti con carcinoma esofageo presenta un'anamnesi di ingestione di caustici. Periodo di tempo intercorrente tra ingestione e carcinoma ~ 40-50 anni; in maggioranza insorgono nel 1/3 medio.

**Esofago di Barrett**

L'esofagite peptica predispone all'esofago di Barrett (sostituzione epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato con epitelio colonnare metaplastico); si può riscontrare uno o tutti i seguenti tipi di epitelio colonnare: fundico, giunzionale e metaplasia intestinale (*Spechler 2002*<sup>18</sup>). Fattore singolo di rischio più importante di adenocarcinoma esofageo (*Dulai 2002*<sup>19</sup>), rischio 2-3 volte superiore nei pazienti con esofago di Barrett rispetto a pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo di lunga data in assenza di Barrett (*Solaymani-Dodaran 2004*<sup>20</sup>). Maggior rischio di progressione maligna nei maschi >50 anni, in presenza di ulcerazioni, stenosi e/o displasia. Nei pazienti con esofago di Barrett rischio di adenocarcinoma esofageo pari a 0.45%; fattori di rischio indipendenti: sesso maschile, età avanzata >75anni, grado di displasia (*de Jonge 2010*<sup>21</sup>).

Generale consenso che tumori rilevati in corso di sorveglianza endoscopica siano associati a migliore sopravvivenza rispetto a quelli diagnosticati in pazienti sintomatici (*Incarbone 2002*<sup>22</sup>).

Una recente analisi sembra dimostrare sopravvivenze inferiori dopo trattamento chemioradioterapico preoperatorio per pazienti con adenocarcinoma su esofago di Barrett rispetto ad adenocarcinoma non-Barrett (*Cen 2008*<sup>23</sup>).

### 3. Inquadramento diagnostico

Il carcinoma squamocellulare e l'adenocarcinoma rappresentano gli istotipi più frequenti (*International Classification of Diseases for Oncology*<sup>24</sup>).

Il 60% dei carcinomi squamocellulari è localizzato nel terzo medio, il 30% nel terzo distale e il 10% nel terzo prossimale dell'esofago.

L'adenocarcinoma, frequentemente insorto su esofago di Barrett, tende ad essere localizzato al terzo distale, associato spesso a quadri di metaplasia intestinale e displasia (*Haggitt 1994*<sup>25</sup>).

Istotipi epiteliali più rari includono il carcinoma adenosquamoso, mucoepidermoide, adenocistico, indifferenziato e pseudosarcomatoso, clinicamente e prognosticamente non distinguibili dai più comuni tipi di carcinoma esofageo.

I carcinomi a piccole cellule costituiscono ~ 1%, insorgono usualmente nel terzo medio o distale, possono associarsi a produzione ectopica di ormoni e spesso presentano elevata aggressività sistemica; si devono identificare separandoli da adenocarcinomi e squamocellulari e vanno trattati adeguatamente.

Tra i non epiteliali, i leiomiomi sono i tumori mesenchimali più comuni, tipicamente si presentano come grosse masse neoplastiche con ampi quadri emorragici e necrotici, più rari i carcinosarcomi, carcinoidi, linfomi e melanomi maligni.

Precursore di carcinoma e marcatore di rischio elevato per cancro è la displasia ad alto grado, comprendente tutte le forme di trasformazione neoplastica non invasiva dell'epitelio nella mucosa di Barrett (*Spechler 1994*<sup>26</sup>).

Dal punto di vista molecolare, l'istotipo squamoso presenta un *pattern* biologico differente dal carcinoma della giunzione gastro-esofagea, dall'adenocarcinoma del cardias e dello stomaco (*Rosen 1994*<sup>27</sup>).

La variante squamosa sembra presentare un andamento più aggressivo rispetto all'adenocarcinoma negli stadi iniziali, l'andamento appare sovrapponibile negli stadi avanzati (dati VACCR) (*Gupta 2007*<sup>28</sup>).

Una maggior aggressività del carcinoma squamoso sembra evidenziarsi anche in studi di sopravvivenza dei pazienti, mentre non sembrano esservi differenze significative tra carcinoma del cardias e dell'esofago distale (dati SEER) (*Whitson 2008*<sup>29</sup>).

### Rx baritata delle prime vie digestive

Fornisce una visione generale dell'esofago, dello stomaco e del duodeno, utile al chirurgo nella scelta dell'intervento e del livello di anastomosi, e all'endoscopista nella scelta di un eventuale posizionamento di endoprotesi. Utile per valutare la presenza di fistolizzazione o di fessurazione e la tecnica a doppio contrasto, quando possibile, è preferibile. Mostra elevata sensibilità nelle forme invasive e bassa specificità in quelle non-invasive ed è di utilità per la definizione della lesione primitiva prima di un trattamento radioterapico.

### Esofagogastrosopia

L'esame endoscopico corredato da prese biotiche della lesione sospetta mostra elevata specificità e sensibilità in entrambe le forme, invasive e non-invasive (*Lightdale 1996*<sup>30</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

Tutte le lesioni messe in evidenza dall'esofagosopia devono essere sottoposte a biopsia e brushing: la valutazione cito-istologica raggiunge accuratezza diagnostica ~ 100%, superiore sia alla sola citologia (88%) che alla sola istologia (94%) (*Zargar 1991*<sup>31</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | L'esame endoscopico e biotico del tratto digerente superiore mediante endoscopio flessibile è l'esame strumentale raccomandato quale procedura diagnostica di scelta nei pazienti con sospetto carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea. | <b>Positiva forte</b>               |

### Ecoendoscopia esofago gastrica (EUS)

Utile nella valutazione dell'infiltrazione parietale della neoplasia (T) e dell'interessamento dei linfonodi (N) regionali, mostra accuratezza ~ 85% del T, ~ 79% dell'N (*Lightdale 1994*<sup>32</sup>).

E' l'esame che presenta la maggior sensibilità ed accuratezza nella valutazione della diffusione mucosa e sottomucosa (80-90%), indispensabile nelle lesioni T1/T2 per definire la strategia terapeutica, e nella valutazione delle adenopatie loco regionali (75%), con sensibilità e specificità superiori a TC e PET/TC (*Ruol 2009*<sup>33</sup>, *Van Vliet 2008*<sup>34</sup>).

Non in grado da sola di valutare la potenziale resecabilità, EUS si mostra maggiormente efficace se impiegata in associazione ad altre tecniche di *imaging* come TC e PET, consentendo agoaspirati ecoguidati



di N locoregionali (EUS + FNA) la cui positività può costituire controindicazione a intervento chirurgico con intento radicale (*Vazquez-Sequeiros 2001<sup>35</sup>, Puli 2008<sup>36</sup>*).

La combinazione EUS + TC sembra superiore a EUS + PET nello *staging* loco regionale (*Sandha 2008<sup>37</sup>*).

Per un completamento della stadiazione, EUS dopo dilatazione esofagea non risulta controindicata malgrado le neoplasie che alla diagnosi necessitano di dilatazione siano frequentemente localmente avanzate (*Wallace 2000<sup>38</sup>*).

EUS è utile nella selezione dei pazienti potenzialmente candidati a terapie neoadiuvanti (*Pfau 2007<sup>39</sup>*) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**), mostra limiti nella valutazione della risposta al trattamento neoadiuvante. La misurazione ecoendoscopica del diametro trasverso del tumore può rappresentare un indicatore di risposta alla terapia: una riduzione del diametro >50% sembra predittiva di downstaging tumorale patologico (*Faigel 2007<sup>40</sup>*).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | L'esecuzione di una ecoendoscopia digestiva (EUS) dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti candidati a trattamento chirurgico o trattamento chemioradioterapico neoadiuvante. | <b>Positiva debole</b>              |

### Tomografia Computerizzata (TC)

E' in grado di discriminare con capacità del 90% fra lesione T1/T2 e lesione T3/T4 e, per questo aspetto, la sua sensibilità è superiore a quella di PET, mentre è inferiore a quest'ultima nella identificazione delle metastasi a distanza (64% vs 90%); qualora TC evidenziasse metastasi a distanza, rende non necessarie altre procedure, quali PET ed ecoendoscopia (*Van Vliet 2008<sup>41</sup>*) (**Livello di evidenza 1<sup>++</sup>**).

TC torace e addome con e senza contrasto completano la stadiazione necessaria per valutare l'estensione locoregionale della malattia (invasione tracheo-bronchiale, invasione dell'aorta, presenza di linfadenopatie mediastiniche e sottodiaframmatiche) e la presenza di metastasi a distanza (*Picus 1983<sup>42</sup>*).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>A</b>                         | Nei pazienti con neoplasia dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, l'indagine TC collo/torace/addome cmc è raccomandata routinariamente e rappresenta l'esame di riferimento per la stadiazione e la rivalutazione post-operatoria. | <b>Positiva forte</b>               |

### Risonanza Magnetica (RM)

Mostra accuratezza simile a TC (*Wu 2003<sup>43</sup>*), è meno accurata nel determinare la presenza di secondarismi polmonari; non vi sono aree anatomiche ove RM ha dimostrato accuratezza diagnostica superiore a TC (*Wong 2000<sup>44</sup>*) e, di fatto, nella pratica clinica quotidiana, si riserva ai pazienti che non possono essere studiati mediante TC oppure viene impiegata quando TC ed ecoendoscopia non sono del tutto dirimenti.

### Fibrobroncoscopia

E' preferibile che tutti i pazienti con neoplasia esofagea al terzo medio o superiore vengano sottoposti a broncoscopia per escludere un'eventuale invasione tracheo-bronchiale (*Riedel 2001<sup>45</sup>*).

La tracheobroncoscopia permette di valutare l'infiltrazione dell'albero bronchiale, sia macroscopica con presenza di vegetazioni che vanno biopsiate, sia indiretta con presenza di bombatura o rigidità della parete tracheale sotto i colpi di tosse (*Enzinger 2003<sup>46</sup>*).

### Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

Dimostra elevata sensibilità per la stadiazione TNM pre-trattamento chemioradioterapico o pre-chirurgia (Kole 1998<sup>47</sup>), ma non sembra migliorare in maniera significativa l'accuratezza della stadiazione locale rispetto alle tecniche diagnostiche standard (Van Westreenen 2007<sup>48</sup>).

In riferimento alla valutazione della risposta ai trattamenti combinati chemioradioterapici nel carcinoma localmente avanzato, PET sembra mostrare valore predittivo nella identificazione dei pazienti in risposta completa patologica (pCR) (Levine 2006<sup>49</sup>, Downey 2003<sup>50</sup>, Bruzzi 2007<sup>51</sup>, Cerfolio 2009<sup>52</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>+</sup>**).

PET dimostra capacità di predire una precoce risposta metabolica al trattamento neoadiuvante dopo un ciclo di terapia (cisplatino e fluorouracile), risposta definita dalla riduzione  $\geq 35\%$  di SUV (*standard uptake values*) basali (Lordick 2007<sup>53</sup>, Lo 2008<sup>54</sup>), consentendo, mediante differente approccio terapeutico multimodale, un maggior numero di pCR e vantaggio in sopravvivenza; variazioni metaboliche nelle prime due settimane di terapia sembrano altrettanto valide nel predire risposta e sopravvivenza rispetto a quelle espresse a fine trattamento preoperatorio (Wieder 2007<sup>55</sup>).

PET è esame di alta affidabilità per la diagnosi di malattia al IV stadio (Luketich 1997<sup>56</sup>, Chatterton 2007<sup>57</sup>, Meyers 2007<sup>58</sup>).

PET/TC è indicata in tutte le situazioni in cui si ritiene proponibile la chirurgia in quanto superiore rispetto a TC nella individuazione delle metastasi a distanza, soprattutto ossee; PET/TC modifica lo stadio nel 3-20% dei pazienti, modificando pertanto il piano terapeutico, soprattutto se inclusivo di chirurgia; nonostante ciò, PET/TC non ha sostituito TC di stadiazione in quanto consente una definizione meno precisa del tumore primitivo, dei linfonodi mediastinici, delle lesioni polmonari ed epatiche piccole (Van Vliet 2008<sup>59</sup>) (**Livello di evidenza 1<sup>+</sup>**).

Molti autori hanno esaminato l'apporto di PET/TC nel valutare la risposta al trattamento chemioradioterapico con risultati contrastanti: alcuni hanno riportato una correlazione fra risposta e prognosi con diminuzione di SUV durante o dopo trattamento rispetto al valore iniziale (Cerfolio 2009<sup>60</sup>), altri hanno evidenziato una scarsa sensibilità nel discriminare pazienti con residuo tumorale da quelli con risposta completa, e questo dovuto in parte alle dimensioni del residuo tumorale inferiore al limite di rilevabilità di PET/TC, o alla persistenza di foci diffusi intraparietali frammentari ad aree di necrosi o fibrosi post-trattamento (Hautzel 1997<sup>61</sup>).

Una negatività di PET/TC post-trattamento non dovrebbe essere il solo criterio di scelta per effettuare o meno l'esofagectomia in quanto un residuo tumorale è stato rilevato nel 42% dei pazienti con PET negativa. Di contro, esofagite o eventuali ulcerazioni possono dare immagini falsamente positive di persistenza di malattia (Bhargava 2003<sup>62</sup>).

Studi più recenti e con casistiche più consistenti riportano migliori correlazioni fra riduzione di SUV e risposta/prognosi, ed è segnalata un'alta probabilità di remissione completa quando la riduzione è maggiore del 64% (Cerfolio 2009<sup>63</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione<br>clinica |
|----------------------------------|--|--|
| <b>B</b>                         | L'esecuzione di PET potrebbe essere presa in considerazione per il rilevamento di metastasi linfonodali ed ematogene a distanza e per la valutazione della risposta ai trattamenti neoadiuvanti. | <b>Positiva debole</b>                 |

### Valutazione otorinolaringoiatrica

La visita ORL con valutazione della mobilità delle corde vocali serve per escludere primitivi sincroni delle vie aereo-digestive superiori, non infrequenti in pazienti con istologia squamosa, e per escludere un eventuale interessamento del nervo ricorrente, più frequente a sinistra per i rapporti anatomici di maggiore vicinanza all'esofago da questo lato (Enzinger 2003<sup>64</sup>).

### Ecografia del collo

L'esecuzione di ecografia delle stazioni sopraclaveari e laterocervicali risulta è più sensibile e specifica di TC e PET nel valutare adenopatie metastatiche in tali sedi, e va sempre eseguita in caso di lesione dell'esofago cervicale e toracico superiore o in caso di interessamento linfonodale mediastinico esteso; permette inoltre, mediante esecuzione di citologia ecoguidata, la conferma o meno di adenopatie sospette (*Van Vliet 2008*<sup>65</sup>).

### Classificazione TNM

Dal punto di vista anatomico-topografico ed endoscopico, l'esofago viene suddiviso nelle seguenti porzioni: esofago cervicale: dal bordo inferiore della cartilagine cricoide allo stretto toracico superiore ( ~ 18cm dagli incisivi superiori); esofago toracico superiore: dallo stretto toracico alla biforcazione tracheale ( ~ 24cm dagli incisivi superiori); esofago toracico medio: tra biforcazione tracheale ed esofago distale appena sopra la giunzione gastro-esofagea ( ~ 32cm dagli incisivi superiori); esofago toracico inferiore: porzione intra-addominale dell'esofago e giunzione gastro-esofagea ( ~ 40cm dagli incisivi superiori).

Dal punto di vista anatomico-topografico, la giunzione gastroesofagea viene suddivisa nei seguenti tipi (Classificazione di Siewert) (*Siewert 1998*<sup>66</sup>): Tipo1. il centro della neoplasia è localizzato a 1-5cm sopra il cardias; Tipo2. il centro della neoplasia è localizzato tra 1cm sopra e 2cm sotto il cardias; Tipo3. il centro della neoplasia è localizzato a 2-5cm sotto il cardias.

La stadiazione clinica e patologica di riferimento è quella proposta e aggiornata di recente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo Classificazione TNM (*Edge 2010*<sup>67</sup>).

### Tumore primitivo (T)

- TX** la presenza di tumore primitivo non può essere accertata
- T0** non evidenza di tumore primitivo
- Tis** carcinoma in situ/displasia alto grado
- T1** il tumore invade la mucosa o lamina propria o muscularis mucosae o sottomucosa
- T1a** il tumore invade la mucosa o lamina propria o muscularis mucosae
- T1b** il tumore invade la sottomucosa
- T2** il tumore invade la muscularis propria
- T3** il tumore invade l'avventizia
- T4** il tumore invade strutture adiacenti
- T4a** il tumore invade la pleura, pericardio o diaframma
- T4b** il tumore invade altre strutture adiacenti come aorta, corpi vertebrali o trachea

### Linfonodi regionali (N)

I linfonodi regionali, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo, sono quelli inclusi nell'area di drenaggio linfatico dell'esofago comprendente i linfonodi dell'asse celiaco e i linfonodi paraesofagei del collo, ma non i linfonodi sovra clavicolari.

- NX** la presenza di metastasi ai linfonodi regionali non può essere accertata
- N0** non evidenza di metastasi ai linfonodi regionali
- N1** metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali
- N2** metastasi in 3-6 linfonodi regionali
- N3** metastasi in  $\geq 7$  linfonodi regionali

### Metastasi a distanza (M)

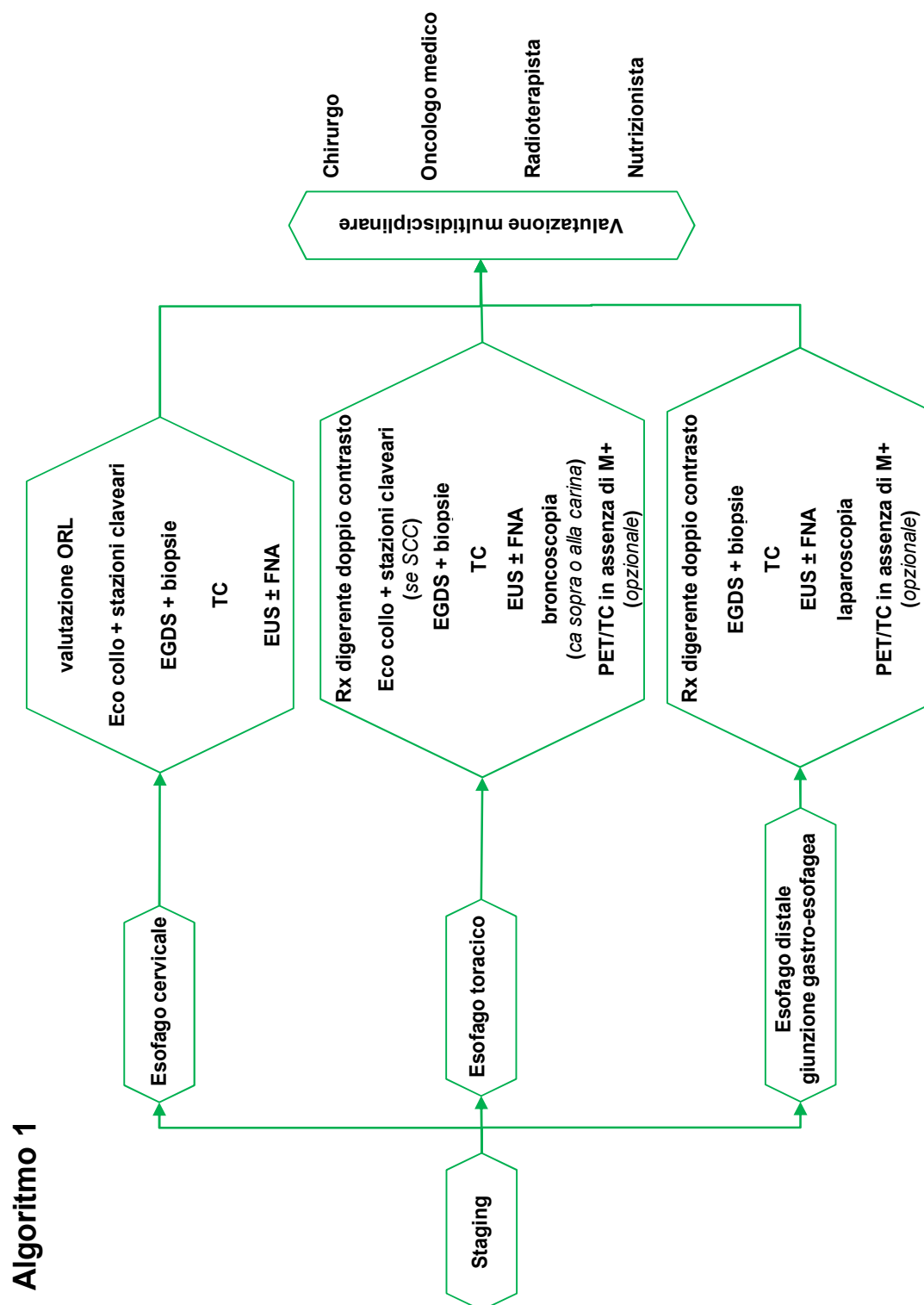
- Mx** la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
- M0** non evidenza di metastasi a distanza
- M1** metastasi a distanza

### Suddivisione in Stadi (carcinoma dell'esofago & carcinoma della giunzione gastro-esofagea)

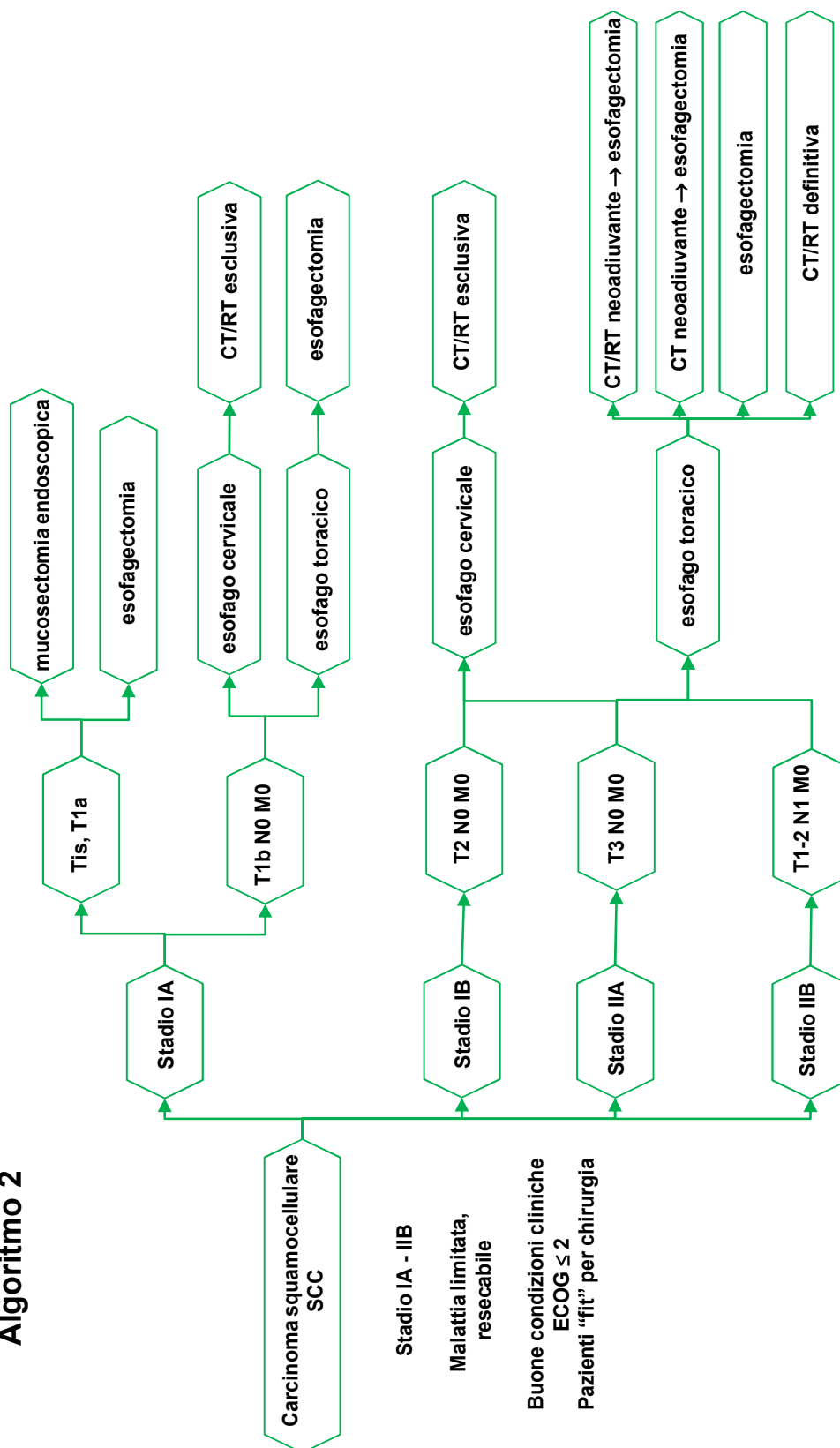
---

|                    |        |        |    |
|--------------------|--------|--------|----|
| <b>Stadio 0</b>    | Tis    | N0     | M0 |
| <b>Stadio IA</b>   | T1     | N0     | M0 |
| <b>Stadio IB</b>   | T2     | N0     | M0 |
| <b>Stadio IIA</b>  | T3     | N0     | M0 |
| <b>Stadio IIB</b>  | T1, T2 | N1     | M0 |
| <b>Stadio IIIA</b> | T4a    | N0     | M0 |
|                    | T3     | N1     | M0 |
|                    | T1, T2 | N2     | M0 |
| <b>Stadio IIIB</b> | T3     | N2     | M0 |
| <b>Stadio IIIC</b> | T4a    | N1, N2 | M0 |
|                    | T4b    | ogni N | M0 |
|                    | ogni T | N3     | M0 |
| <b>Stadio IV</b>   | ogni T | ogni N | M1 |

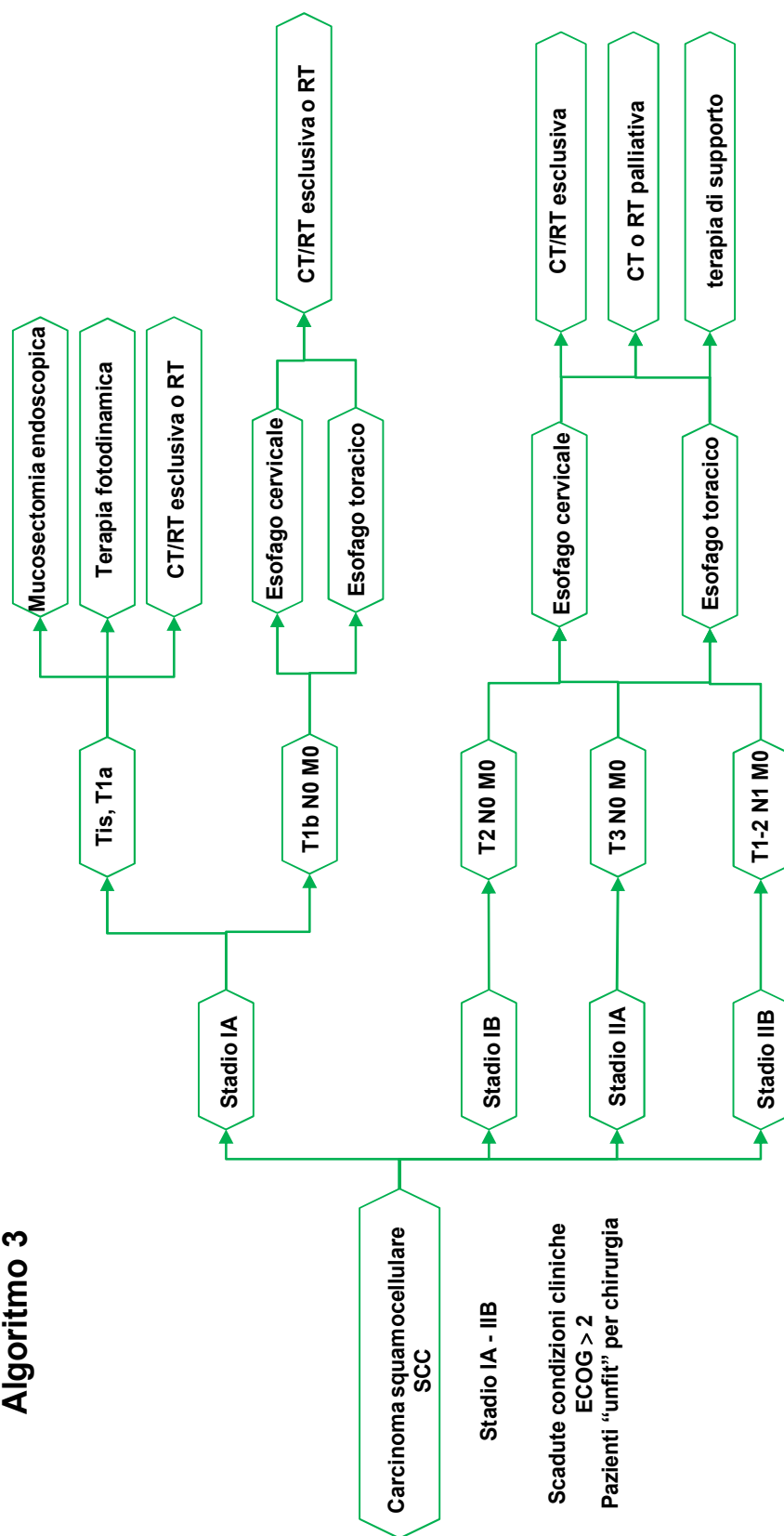
## 4. Algoritmi



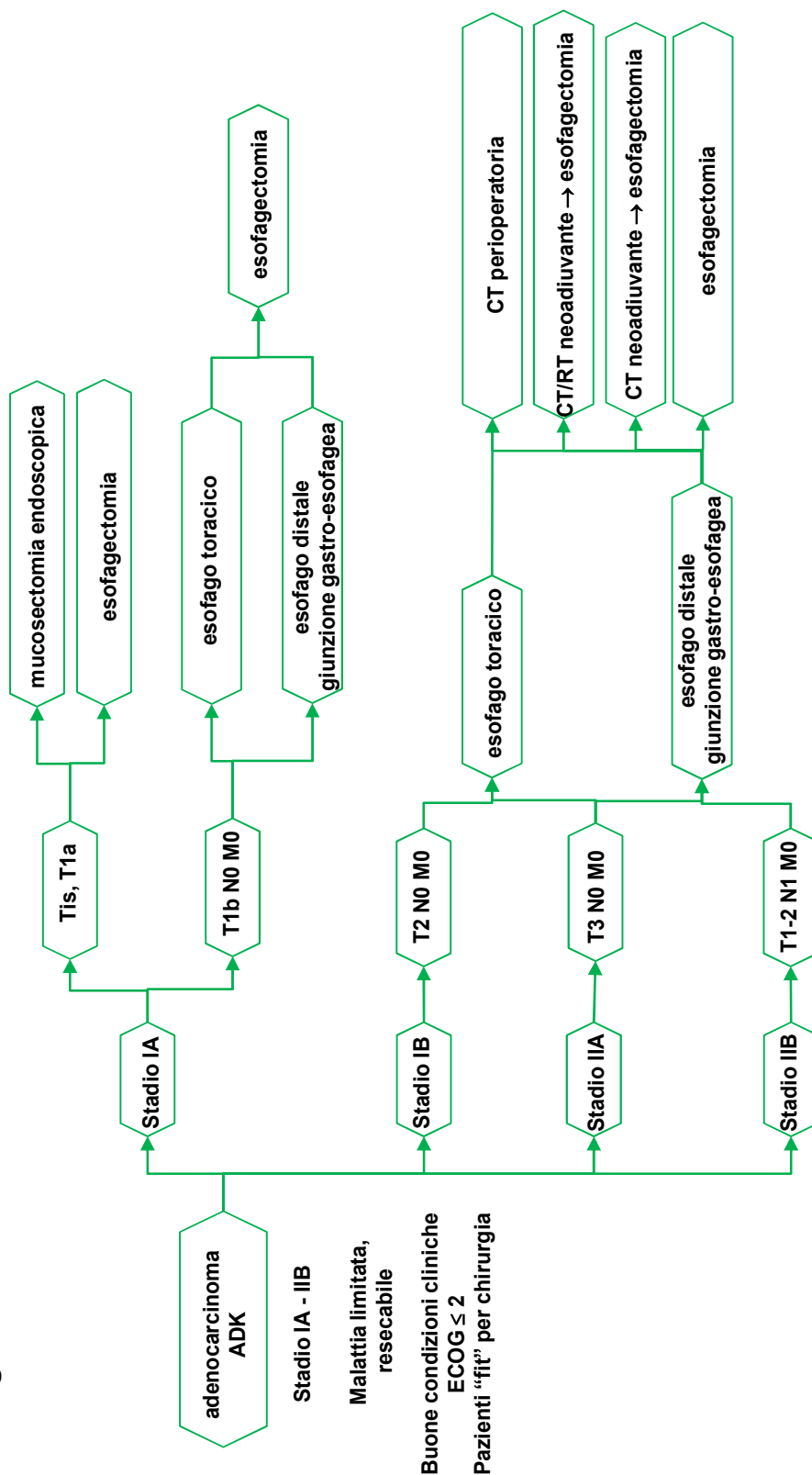
## Algoritmo 2



### Algoritmo 3

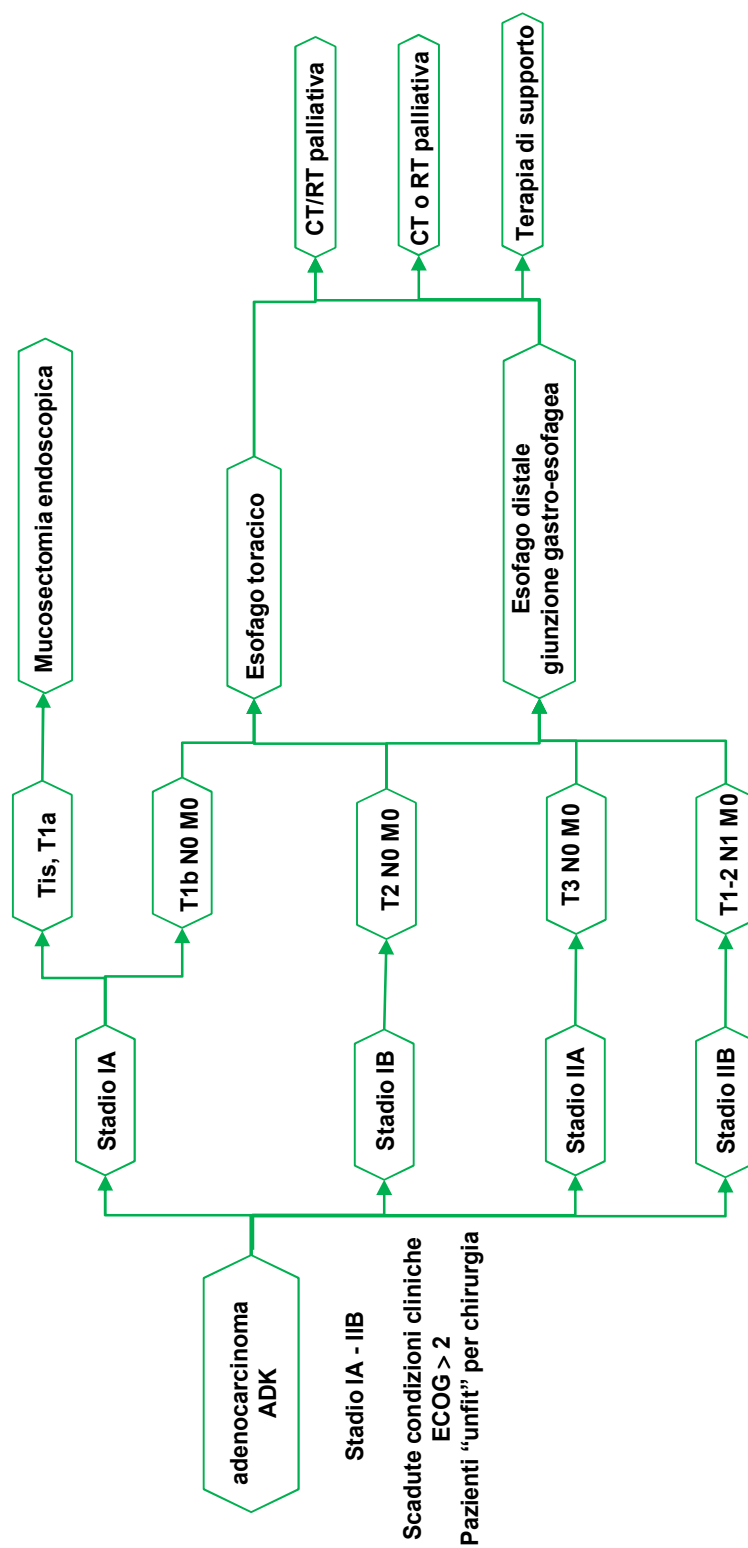


# Algoritmo 4

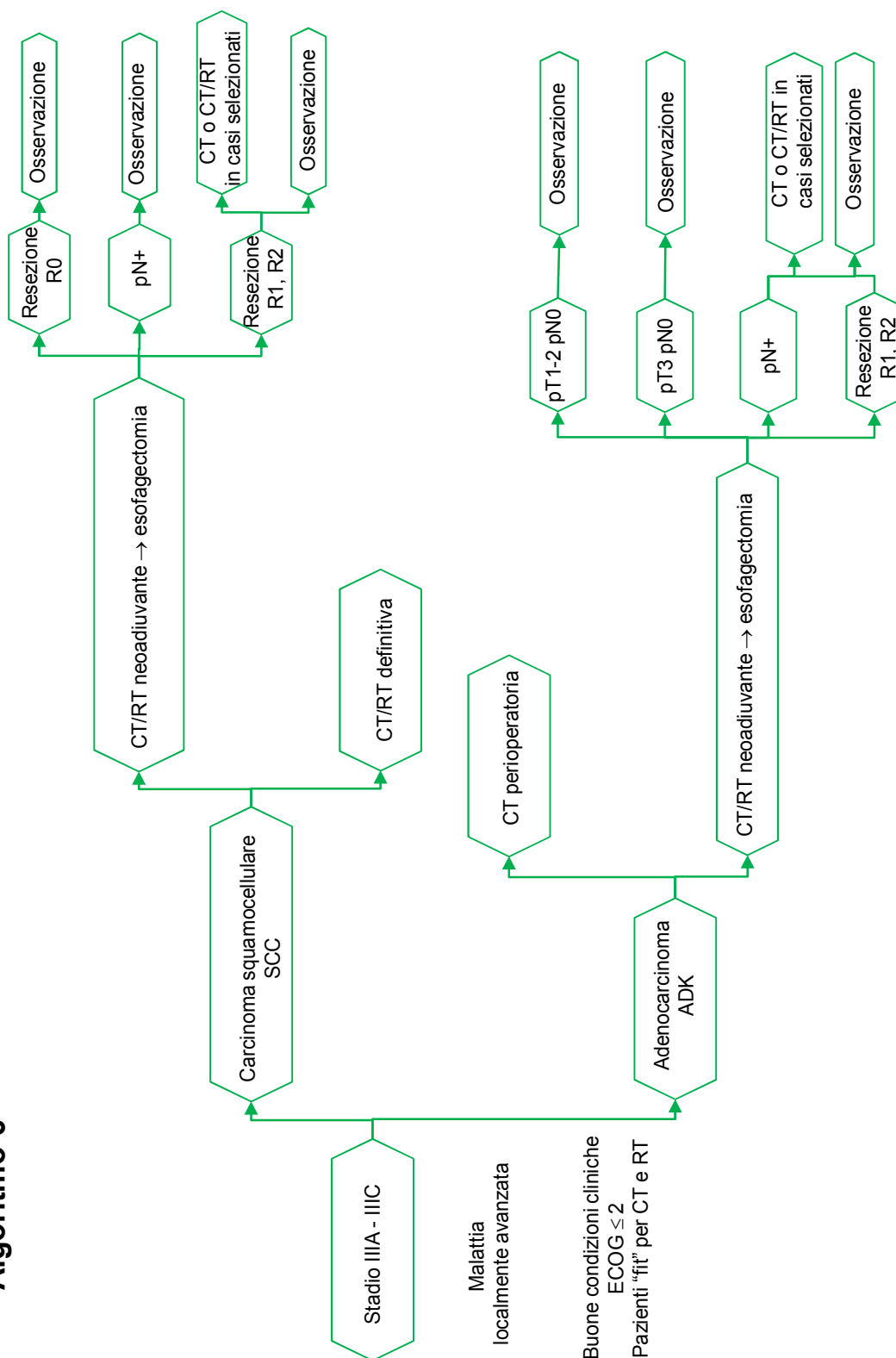




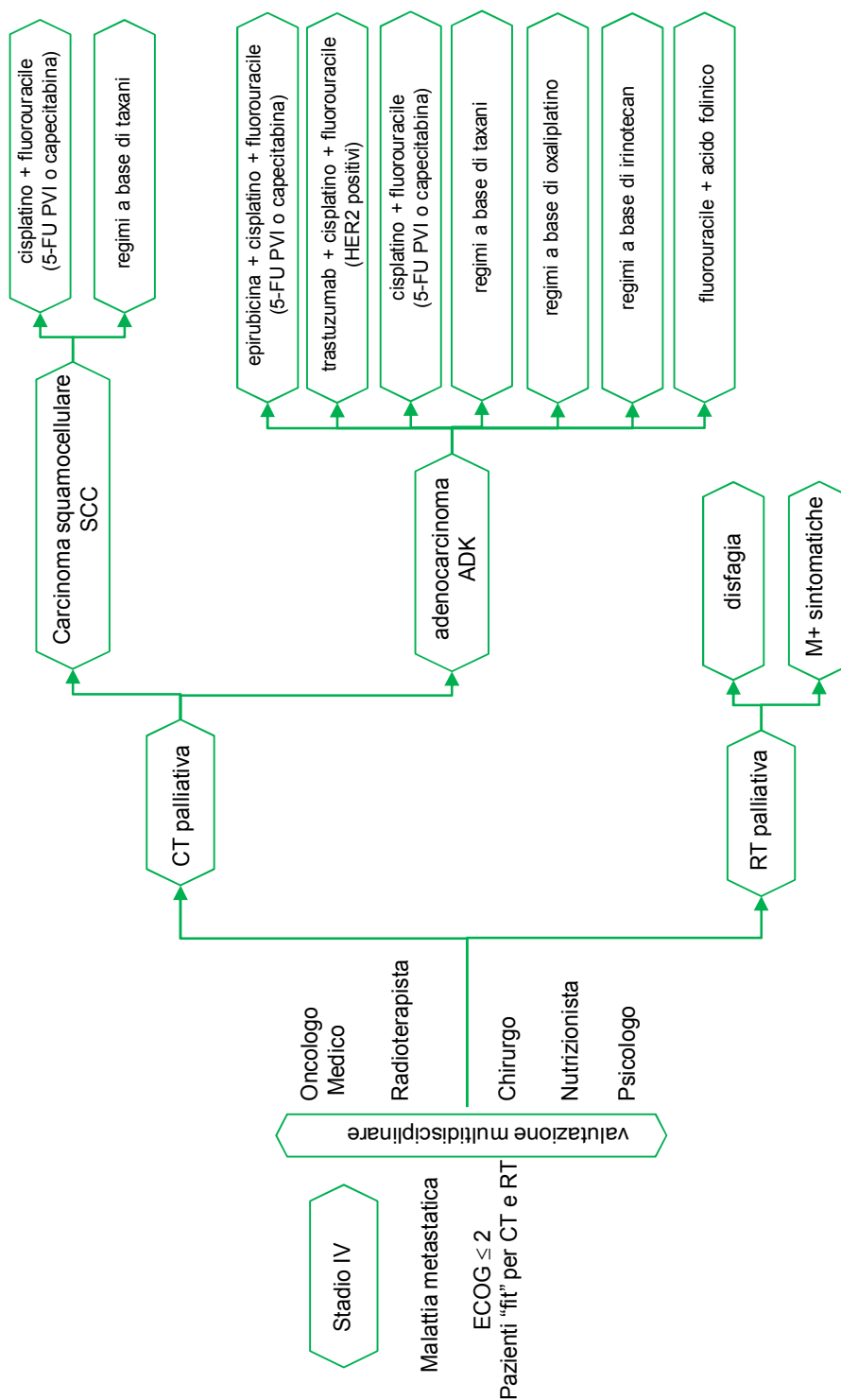
## Algoritmo 5



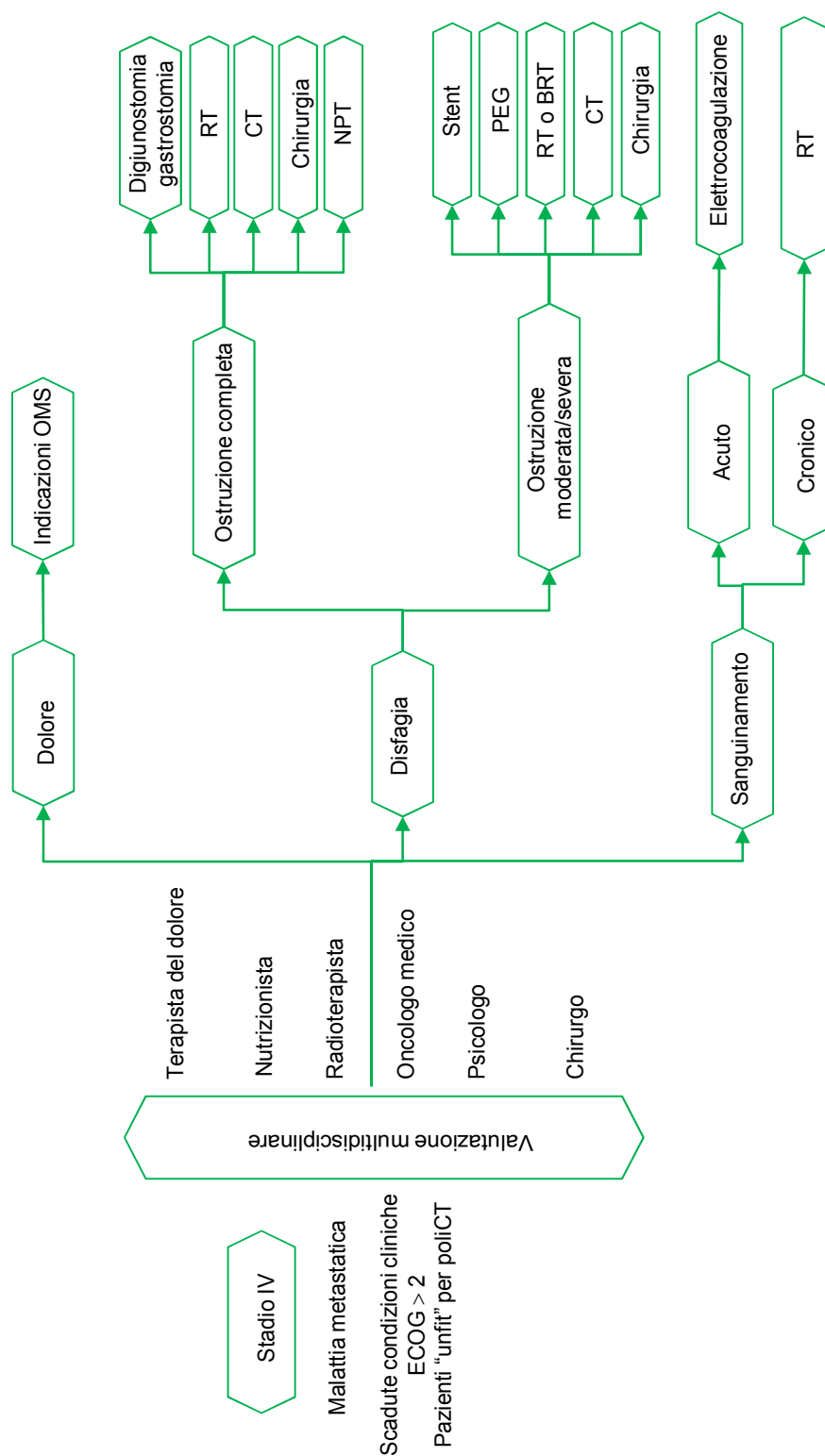
# Algoritmo 6



## Algoritmo 7



## Algoritmo 8



## 5. Trattamento della malattia iniziale

### 5.1 Terapia chirurgica

#### 5.1.1 Stato attuale e obiettivi del trattamento chirurgico

In epoca recente, il miglioramento prognostico è da ricercare nel cambio epidemiologico (maggior prevalenza di adenocarcinoma nei paesi occidentali), aumento delle diagnosi precoci (identificazione di condizioni precancerose come l'esofago di Barrett), miglioramento della stadiazione, analisi pre-operatoria dei fattori di rischio chirurgici, approccio clinico multidisciplinare con integrazione di terapie neoadiuvanti, aumento resecabilità R0, miglioramento dell'assistenza anestesiológica e riabilitazione postoperatoria (la terapia antalgica epidurale postoperatoria, consentendo la mobilitazione precoce del paziente, riduce le complicanze polmonari) e miglioramento delle cure postoperatorie.

L'adenocarcinoma esofageo è oggi la neoplasia solida a più rapido tasso di crescita nei paesi occidentali ad elevato tenore economico ed è una delle ragioni per cui il sintomo pirosi ha un impatto mediatico senza precedenti, agendo da “campanello d'allarme” per il paziente e motivo di indagine endoscopica (Peracchia 2000<sup>68</sup>, Fox 2006<sup>69</sup>, Michalak 2009<sup>70</sup>).

L'esofagectomia è ancor oggi uno degli interventi chirurgici più impegnativi in termini di morbidità e mortalità operatoria (Steyerberg 2006<sup>71</sup>).

La procedura va attuata in pazienti attentamente selezionati, ovvero in coloro che possono effettivamente beneficiare della resezione per un significativo prolungamento di quantità e qualità di vita (Kirby 1999<sup>72</sup>, Ellis 1999<sup>73</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

La stadiazione è premessa essenziale per il buon esito a distanza della terapia chirurgica.

Obiettivi della stadiazione: escludere da chirurgia pazienti con malattia metastatica, identificare i sottogruppi per terapia neoadiuvante, garantire comparabilità delle casistiche e controlli di qualità per trial clinici.

La laparoscopia diagnostica ha un ruolo nel recupero al trattamento chemioterapico di pazienti con tumori sottocarenali (Bonavina 2004<sup>74</sup>), in particolare quelli con metastasi epatiche subcapsulari e/o carcinosi peritoneale (Luketich 2000<sup>75</sup>).

Per le neoplasie retrocarenali, la tracheobroncoscopia consente di escludere dalla chirurgia pazienti in cui la resezione radicale (R0) sarebbe scarsamente ottenibile, recuperando un numero significativo di malati alla terapia neoadiuvante (Baisi 1999<sup>76</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | L'esofagectomia è il trattamento principale raccomandato nella cura del tumore dell'esofago. L'obiettivo principale della chirurgia è resecare solo pazienti in cui sia presumibile una resezione chirurgica oncologicamente radicale, ovvero senza residuo macroscopico e microscopico (assenza di cellule tumorali ad 1mm dal margine di resezione). | <b>Positiva forte</b>               |

Aspetti controversi: volume di resezione viscerale, estensione della linfadenectomia, scelta del sostituto esofageo e sede dell'anastomosi.

L'esofagectomia può essere eseguita per via transtoracica (accesso addominale seguito da toracotomia destra o accesso toracico destro seguito da laparotomia e cervicotomia) o per via transmediastinica, ovvero a torace chiuso; solo in un piccolo sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma tipo II di Siewert può trovare indicazione un approccio addominale esclusivo (Bonavina 2004<sup>77</sup>).

La scelta dell'approccio chirurgico è spesso “filosofica”: alcuni chirurghi sostengono la chirurgia radicale “curativa”, altri ritengono il carcinoma dell'esofago una malattia sistemica *ab initio* che merita solo un trattamento chirurgico palliativo di minima (DeMeester 1997<sup>78</sup>).

Uno dei principali problemi dell'approccio chirurgico è il diverso concetto di radicalità determinata non solo dalla via di accesso utilizzata ma anche dalla attitudine e determinazione del singolo chirurgo.

Alla Consensus Conference dell'International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) è emersa l'importanza di una exeresi regionale in blocco e non di una exeresi minimale quando uno dei tre campi chirurgici (addome, torace, collo) sia violato dal chirurgo nell'ottica di una resezione curativa (*Peracchia 1995*<sup>79</sup>).

I tassi di mortalità post - esofagectomia sono scesi sotto il 10% nel corso delle ultime decadi (*Bonavina 2003*<sup>80</sup>).

L'esofagectomia è uno degli interventi in cui maggiore è la correlazione tra volume di attività chirurgica e mortalità postoperatoria: nei centri ove si effettuano >20 esofagectomie/anno la mortalità è oggi <5% (*van Lanschot 2001*<sup>81</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**). Fa eccezione uno studio multicentrico inglese (*Birkemeyer 2003*<sup>82</sup>) ove l'elevata mortalità rimane influenzata più dalle condizioni preoperatorie del paziente che dal volume di attività chirurgica; anche la sopravvivenza a distanza sembra essere influenzata dal volume di attività.

Il protocollo standardizzato di trattamento intra- e post-operatorio prevede una restrizione di infusione di liquidi, riduzione perdite ematiche (<300 ml), estubazione immediata, copertura analgesica epidurale e mobilitazione precoce del paziente, con conseguente riduzione di morbidità e mortalità operatoria (*Low 2007*<sup>83</sup>).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                      | La chirurgia dell'esofago va riservata a Centri specialistici che effettuano un elevato volume annuale di interventi di esofagectomia. | <b>Positiva forte</b>               |

### 5.1.2 Esophagectomia transiatale vs esophagectomia transtoracica

Due importanti meta-analisi (12.000 pazienti) non hanno evidenziato differenze significative tra le due tecniche in termini di sopravvivenza a 5 anni (*Rindani 1999*<sup>84</sup>) (**Livello di evidenza 1<sup>++</sup>**).

In particolare, uno studio randomizzato, seppur con potenza statistica limitata, ha confermato i dati di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza a 5 anni non differenti tra le due tecniche, evidenziando come l'approccio transtoracico comporti maggiore morbidità postoperatoria rispetto a quello transiatale, e consigliando una attenta scelta dell'approccio chirurgico in base allo stato del paziente (*Hulscher 2002*<sup>85</sup>).

Una pubblicazione più recente ha evidenziato come l'approccio transtoracico presenta un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma di tipo I con limitato numero (1-8) di linfonodi positivi (*Omluo 2007*<sup>86</sup>).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>A</b>                      | I pazienti con indicazione chirurgica potrebbero essere sottoposti sia ad intervento di esofagectomia transiatale che transtoracica. | <b>Positiva debole</b>              |

### 5.1.3 Linfadenectomia mediastinica e cervicale

La linfadenectomia mediastinica nelle neoplasie sottocarenali, malgrado sia in grado di riconoscere micrometastasi linfonodali occulte e di ridurre l'incidenza di recidiva locoregionale, non sembra apportare benefici in termini di sopravvivenza (Consensus Conference ISDE, 1995) (*Peracchia 2000*<sup>87</sup>).

Linfoadenectomia cervicale: il 25% dei pazienti, indipendentemente dall'istotipo squamocellulare o adenocarcinoma, presenta rischio di metastasi occulte a questo livello, ed è quindi possibile che una linfoadenectomia cervicale possa precisare meglio almeno la stadiazione patologica (*Lerut 2005*<sup>88</sup>).

Analizzando i risultati degli ultimi 20 anni di linfoadenectomia tradizionale vs linfoadenectomia a due/tre campi, si registra un netto miglioramento in termini di sopravvivenza per quest'ultima (*Altorki 1997*<sup>89</sup>, *Nishimaki 1998*<sup>90</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**), anche se non è ancora definito se tale miglioramento sia ascrivibile esclusivamente al maggior volume di exeresi linfonodale.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| C                                | La linfoadenectomia estesa al comparto cervicale potrebbe trovare indicazione in pazienti selezionati con neoplasia sovracarenale, mentre la linfoadenectomia a due campi sembrerebbe preferirsi nelle neoplasie sottocarenali. | Positiva debole                     |

Peso prognostico del numero di linfonodi asportati: non è ad oggi noto quale sia il numero ottimale di linfonodi da asportare ed esaminare dopo resezione per un adeguato staging linfonodale e dopo trattamento CT/RT neoadiuvante.

Uno studio retrospettivo (*Greenstein 2008*<sup>91</sup>) ha evidenziato come pazienti con >18 linfonodi istologicamente negativi mostrino sopravvivenza migliore rispetto a pazienti con numero inferiore di linfonodi isolati.

Una recente analisi condotta su oltre 29.000 pazienti (*SEER database*) ha valutato la relazione esistente tra numero di linfonodi isolati e sopravvivenza riscontrando un vantaggio significativo in termini sia di sopravvivenza globale che libera da malattia nei pazienti con  $\geq 11$  linfonodi esaminati (*Groth 2008*<sup>92</sup>).

#### 5.1.4 Esofagectomia con tecnica aperta, mini-invasiva o ibrida

L'approccio mini-invasivo può permettere il completamento della stadiazione grazie ad una laparoscopia esplorativa iniziale (*Luketich 2000*<sup>93</sup>).

In alcune Scuole chirurgiche, la laparoscopia è l'approccio di scelta per la mobilizzazione gastrica e linfoadenectomia addominale, potendo procedere a dissezione mediastinica in caso si decida per un approccio a torace chiuso; l'esofagectomia può essere effettuata per via toracoscopica destra in decubito laterale o prono.

Pur in assenza di sufficienti evidenze a favore di un approccio di chirurgia mini-invasiva o endoscopica (*Bonavina 2003*<sup>94</sup>, *Smithers 2007*<sup>95</sup>), è oggi possibile effettuare una mucosectomia endoscopica in pazienti con displasia grave o neoplasia Tis o T1a (interessamento della mucosa esofagea), ad elevato rischio anestesilogico (*Conio 2005*<sup>96</sup>, *Ell 2007*<sup>97</sup>, *Pech 2007*<sup>98</sup>).

Neoplasie che infiltrano la sottomucosa (T1b) possono essere trattate con resezione chirurgica (esofagectomia).

## 5.2 Terapia neoadiuvante e chemioradioterapia alternativa alla chirurgia

Studi di terapia neoadiuvante nel carcinoma dell'esofago localmente avanzato sono spesso caratterizzati da difficoltà interpretative dipendenti da: eterogeneità degli istotipi nelle diverse casistiche, selezione dei pazienti, difficoltà ad attribuire la primitività (esofagea o gastrica) agli adenocarcinomi della giunzione, differenti tecniche chirurgiche adottate, criteri di risposta, differenti schedule radioterapiche (dosi e frazionamento), differenti protocolli di chemioterapia.

E' preferibile affidarsi ai risultati di metanalisi pubblicate negli ultimi anni nel tentativo di rendere omogenei i dati disponibili.

Approcci terapeutici neoadiuvanti: radioterapia (RT) preoperatoria, chemioterapia (CT) preoperatoria, chemioradioterapia (CT/RT) preoperatoria.

### 5.2.1 Radioterapia preoperatoria

Studi datati (anni '80 e '90), con piccole casistiche e per lo più pazienti con istotipo squamocellulare. Studi tutti singolarmente negativi che dimostrano un vantaggio molto modesto per RT preoperatoria da sola, quantificabile in un beneficio ~ 3% a 2 anni e ~ 4% a 5 anni (*Arnott 1998*<sup>99</sup>).

In una review più recente il trattamento RT preoperatorio da solo sembra confermarsi inferiore al trattamento combinato CT/RT neoadiuvante (*Ku 2008*<sup>100</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | Ad eccezione dei pazienti non proponibili per chemioterapia o terapia combinata chemioradioterapica neoadiuvante, il solo trattamento radioterapico preoperatorio non è ad oggi raccomandato. | <b>Negativa forte</b>               |

### 5.2.2 Chemioterapia preoperatoria

Studi più recenti, numericamente più corposi: globalmente vi è dimostrazione di vantaggio seppur modesto per CT neoadiuvante rispetto a sola chirurgia.

Una prima meta-analisi di 11 trial randomizzati (~ 2000 pazienti) (*Urschel 2002*<sup>101</sup>) non ha dimostrato benefici in sopravvivenza con aggiunta di CT neoadiuvante evidenziando inoltre una mancanza di efficacia nell'istotipo squamoso (**Livello di evidenza 1<sup>++</sup>**).

Una meta-analisi su dati individuali di 12 trial randomizzati (2.284 pazienti) (*Thirion 2007*<sup>102</sup>) ha mostrato un vantaggio piccolo ma statisticamente significativo in favore di CT preoperatoria rispetto a sola chirurgia (~ 4% a 5anni), sia in sopravvivenza globale (da 16% a 20%), sia in intervallo libero da malattia (da 6 a 10%); la CT preoperatoria era associata anche a un maggior numero di resezioni R0 senza incremento di mortalità postoperatoria (6.7%) (**Livello di evidenza 1<sup>++</sup>**).

Due ulteriori meta-analisi provenienti dallo stesso gruppo (*Gebski 2007*<sup>103</sup>), (*Sjoquist 2011*<sup>104</sup>), hanno evidenziato un vantaggio significativo per CT preoperatoria (riduzione del rischio relativo di mortalità 10-13%), corrispondente ad un vantaggio in sopravvivenza a 2 anni del 5-7%, ed hanno confermato anche l'assenza di vantaggio per l'istotipo squamoso (**Livello di evidenza 1<sup>++</sup>**).

Lo studio USA Intergroup (RTOG trial 8911) (*Kelsen 1998*<sup>105</sup>), ha randomizzato la sola chirurgia vs chemioterapia pre-operatoria (3 cicli preoperatori con cisplatino e fluorouracile seguiti da 2 cicli dopo chirurgia). Il 24% dei pazienti nel braccio di CT preoperatoria non è stato sottoposto ad intervento, rispetto al 6% nel braccio di sola chirurgia e solo il 38% dei pazienti nel braccio combinato ha ricevuto CT postoperatoria. Lo studio non ha dimostrato inizialmente alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale.

L'aggiornamento dei dati a lungo termine (*Kelsen 2007*<sup>106</sup>) ha confermato, nonostante la minor percentuale di resezioni R1 nel braccio di CT preoperatoria (4% vs 15% con sola chirurgia), l'assenza di significative differenze di sopravvivenza; l'analisi dei sottogruppi ha evidenziato un aumento della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con resezione R0 e nel sottogruppo dei pazienti con risposta a CT.

Lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (*MRC 2002*<sup>107</sup>) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con prevalente adenocarcinoma (66%), a ricevere o meno 2 cicli di CT neoadiuvante (cisplatino, 5-fluorouracile): per il braccio di CT neoadiuvante la sopravvivenza a 2 anni, nonostante l'alta mortalità riscontrata (10-11%) è stata significativamente maggiore (43% vs 34%).



I dati a lungo termine (*Allum 2009*<sup>108</sup>) dopo follow-up di 6 anni confermano con CT preoperatoria il beneficio in sopravvivenza libera da malattia e in termini assoluti: sopravvivenza a 5 anni 23.0% vs 17.1%, un beneficio presente sia negli adenocarcinomi che nei carcinomi squamosi.

Lo studio europeo FNLCC ACCORD 07 – FFCD 9703 (*Boige 2007*<sup>109</sup>) ha messo a confronto 2-3 cicli di CT neoadiuvante (cisplatino, fluorouracile) vs sola chirurgia nell'adenocarcinoma gastrico, cardiale e dell'esofago distale operabili: pur non registrando pCR dopo CT neoadiuvante, dopo follow-up di 5.7 anni vi è stato un significativo vantaggio per il braccio di trattamento nel numero di resezioni R0 (87% vs 74%) e un marcato beneficio sia in sopravvivenza libera a 3 anni (40% vs 25%) e 5 anni (34% vs 21%), sia in sopravvivenza globale a 3 anni (48% vs 35%) e 5 anni (38% vs 24%).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>A</b>                         | I pazienti con carcinoma dell'esofago operabile, soprattutto adenocarcinoma, potrebbero essere considerati per chemioterapia neoadiuvante (cisplatino e fluorouracile x 2-3 cicli). | <b>Positiva debole</b>              |

### 5.2.3 Chemioradioterapia preoperatoria

L'integrazione di chemioterapia e radioterapia (CT/RT) si basa sui presupposti di un trattamento precoce delle micrometastasi, del sinergismo tra le due modalità, della maggiore possibilità di *downstaging* con conseguente aumento di resecabilità e chirurgia RO.

Dati Registro VACCR (*Safa 2007*<sup>110</sup>), relativamente all'istotipo squamoso, sembrano indicare che pazienti in stadio iniziale sottoposti a trattamento trimodale (CT/RT e chirurgia) si avvantaggino in sopravvivenza rispetto a sola CT/RT o sola chirurgia, mentre pazienti in stadio localmente avanzato o metastatico ottengano risultati simili indipendentemente dalla strategia terapeutica seguita.

Per quanto riguarda i fattori prognostici, in pazienti trattati con terapia trimodale, gli studi pubblicati indicano che la risposta completa patologica (pCR) è il fattore prognostico più importante dopo trattamento con CT/RT neoadiuvante (*Hammoud 2006*<sup>111</sup>, *Donahue 2009*<sup>112</sup>, *Van Meerten 2009*<sup>113</sup>).

Sono stati condotti vari studi randomizzati con lo scopo di confrontare la terapia trimodale con la sola chirurgia.

Nonostante nella maggioranza degli studi la sopravvivenza sia risultata superiore nel braccio di terapia trimodale, la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia sono stati statisticamente superiori rispettivamente solo in quattro (Walsh, Tepper, Cao, van Hagen) e due studi (Bosset, Burmeister).

Lo studio di Walsh (*Walsh 1996*<sup>114</sup>) ha incluso solo adenocarcinomi; la sopravvivenza a 3 anni è stata del 32% nel braccio trimodale vs 6% della sola chirurgia. Lo studio è oggetto di critica in quanto non fu riportato lo stadio pretrattamento e soprattutto per la bassa sopravvivenza del braccio chirurgico.

Il trial intergruppo CALGB 9781 (*Tepper 2008*<sup>115</sup>) è stato chiuso prematuramente dopo soli 56 pazienti per scarso *accrual*; nonostante ciò, nel braccio di terapia combinata la risposta patologica è stata del 34% e la sopravvivenza a 5 anni del 39% vs 16% della sola chirurgia.

Nello studio di Cao (*Cao 2009*<sup>116</sup>) sono stati inclusi pazienti con carcinoma squamoso, randomizzati in 4 gruppi: CT preoperatoria, RT preoperatoria, CT/RT preoperatoria, chirurgia. Nel braccio di CT/RT preoperatoria la resezione radicale è stata possibile nel 98% vs 73% nel braccio di sola chirurgia e la sopravvivenza a 3 anni è stata del 73% vs 53%.

Anche nello studio CROSS (*van Hagen 2012*<sup>117</sup>), che ha impiegato uno schema con carboplatino e paclitaxel settimanali associato a RT 41.4Gy, la sopravvivenza è stata superiore a quella con la sola chirurgia (58% vs 44% a 3 anni); inoltre, è stato evidenziato un incremento significativo di R0 (92% vs 69%).

Due studi hanno invece evidenziato il miglioramento solo della sopravvivenza libera da progressione nel braccio di combinazione. Lo studio EORTC (*Bosset 1997*<sup>118</sup>) è stato però criticato per l'inusuale schedula di chemioradioterapia con una elevata dose di RT per singola frazione (3.7Gy), causa di una elevata mortalità postoperatoria. Lo studio australiano (*Burmeister 2005*<sup>119</sup>) ha evidenziato una aumentata sopravvivenza

libera da malattia nel sottogruppo con istotipo squamoso, che però rappresentava solo il 35% della popolazione in studio.

Di contro, i risultati di uno studio randomizzato francese FFCD 9901 (Mariette 2010<sup>120</sup>), dopo follow-up di 5.7 anni, non hanno confermato la superiorità della chemioradioterapia (sopravvivenza a 3 anni: chirurgia 44% vs CT/RT neoadiuvante 41%), riportando un incremento significativo di mortalità postoperatoria nel braccio di CT/RT preoperatoria (cisplatino, fluorouracile) (7.1% vs 1.1%  $p = 0.054$ ).

Le meta-analisi/revisioni pubblicate negli ultimi anni hanno consentito di evidenziare la superiorità dell'approccio combinato CT/RT seguito da chirurgia vs sola chirurgia (Urschel 2003<sup>121</sup>, Fiorica 2004<sup>122</sup>, Munro 2004<sup>123</sup>, Geh 2006<sup>124</sup>, Graham 2007<sup>125</sup>), con beneficio assoluto in sopravvivenza a 2 anni ~ 13%, sia nei carcinomi squamocellulari che adenocarcinomi (Gebbski 2007<sup>126</sup>), e riduzione del rischio relativo di mortalità a 2 anni ~ 19% e a 3 anni ~ 11% (adenocarcinoma -18%, carcinoma squamocellulare -5%) (**Livello di evidenza I<sup>++</sup>**).

Le due più recenti meta-analisi hanno analizzato 11 e 12 studi randomizzati rispettivamente pubblicati tra il 1980 ed il 2009 per un totale di 1529 pazienti (Sjoquist 2011<sup>127</sup>, Wang 2012<sup>128</sup>), con risultati sostanzialmente sovrapponibili: è stato confermato che il trattamento CT/RT neoadiuvante produceva una sopravvivenza globale a 3 anni statisticamente superiore (RR 0.82) ed una maggior percentuale di resezioni R0.

Entrambe le meta-analisi non hanno invece evidenziato un incremento statisticamente significativo dopo trattamento combinato relativamente ai dati di mortalità postoperatoria, pur evidenziando entrambe una mortalità postoperatoria incrementata dopo CT/RT: l'incertezza del dato è probabilmente legata al fatto che la mortalità è risultata superiore a quella del braccio chirurgico solo in alcuni studi (Nygaard, Bosset, Mariette); inoltre, il beneficio del trattamento combinato era limitato solo al sottogruppo dei pazienti che ha ricevuto un trattamento CT/RT concomitante e non sequenziale (RR 0.75) (Wang).

Una review sistematica (Courrech Staal 2010<sup>129</sup>) di pubblicazioni condotte tra 2000 e 2008 (3.640 pazienti) ha valutato i benefici del trattamento combinato CT/RT preoperatorio (schemi principalmente a base di cisplatino e fluorouracile) sia negli adenocarcinomi che nei carcinomi squamosi dell'esofago, registrando come con tale approccio si possano ottenere mediamente resezioni R0 88%, pCR 25.8% (range 13-49%), sopravvivenza globale a 5anni 16-59% e sopravvivenza nei pCR responder 34-62%, mortalità postoperatoria 5.2%.

Dati del Registro SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (Smith 2009<sup>130</sup>) in pazienti di età >65 anni sembrano confermare che un trattamento combinato CT/RT (schemi a base di cisplatino e fluorouracile) risulti fattibile in pazienti anziani adeguatamente selezionati, senza significative differenze in termini di complicanze o mortalità postoperatoria rispetto alla sola chirurgia, e possa offrire un potenziale beneficio terapeutico.

| Qualità globale delle evidenze<br><b>GRADE</b> | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|-------------------------------------|
| <b>BASSA</b>                                   | <p><i>Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso dell'esofago (SCC) reseccabile l'impiego di un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante può essere raccomandabile</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia del trattamento chemio radioterapico neoadiuvante", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo).</i></p> | <b>Positiva debole</b>              |

### 5.2.4 Chemioradioterapia neoadiuvante vs sola chemioterapia neoadiuvante

In riferimento ai dati di confronto tra CT/RT neoadiuvante vs sola CT neoadiuvante, uno studio retrospettivo (Luu 2008<sup>131</sup>) ha mostrato un numero significativamente superiore di pCR nel braccio CT/RT, senza che ciò si traducesse in vantaggio in sopravvivenza a 1, 3, 5 anni; la sola CT ha confermato di migliorare comunque la sopravvivenza e potrebbe farsi preferire alla CT/RT per ridotta mortalità operatoria, minori complicanze postoperatorie e un più rapido approccio all'intervento di resezione.

Uno studio randomizzato (Stahl 2009<sup>132</sup>) nell'adenocarcinoma gastroesofageo localmente avanzato ha dimostrato un dato ai limiti della significatività per il trattamento combinato concomitante CT/RT nei confronti di sola CT preoperatoria (sopravvivenza a 3 anni 47.4% vs 27%, p=0.07), ma aumento significativo di pCR (16% vs 2%), con simili percentuali di mortalità postoperatoria e resezioni R0 (69.5% vs 71.5%).

Una recente review di trials di fase II/III monoistituzionali su istotipi adenocarcinoma e squamoso di neoplasie esofagee localmente avanzate (II-IVA) (Swisher 2010<sup>133</sup>) ha confrontato il trattamento CT/RT preoperatorio vs sola CT preoperatoria confermando un vantaggio del trattamento combinato in termini di pCR (28% vs 4%; p<0.001) e di sopravvivenza a 3 anni (48% vs 29%; p=0.04), enfatizzando il ruolo della terapia CT/RT preoperatoria come fattore predittivo di migliore DFS e OS (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

Gli effetti di una terapia d'induzione CT o CT/RT su mortalità e morbidità in età ≥70 anni con carcinoma dell'esofago localmente avanzato è stata oggetto di revisione della casistica personale da parte del gruppo di Padova (Ruol 2007<sup>134</sup>): sebbene complicanze cardiovascolari e polmonari siano risultate più frequenti negli anziani, i dati comparativi non hanno evidenziato significativi incrementi di mortalità e complicanze postoperatorie indicando come l'età avanzata di per sé non vada considerata controindicazione ad un approccio terapeutico preoperatorio.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | Il trattamento neoadiuvante di sola chemioterapia potrebbe essere riservato ai pazienti non proponibili per trattamento concomitante chemioradioterapico o nei casi in cui vi siano controindicazioni alla somministrazione di radioterapia. | <b>Positiva debole</b>              |

### 5.2.5 Entità della risposta patologica valutata alla Chirurgia

RT preoperatoria, nelle poche esperienze in cui il dato è segnalato, consente pCR in bassa percentuale di casi (≤3%), anche se un recente lavoro riporta una pCR del 15.3% (Cao 2009<sup>135</sup>); sovrapponibili sono pure i risultati di pCR ottenuti con sola CT preoperatoria (~5%).

E' da sottolineare che nella maggior parte degli studi, la risposta patologica è valutata solo su T e non su N, pertanto non sono infrequenti i casi di persistenza di malattia solo a livello nodale: in questo caso la risposta patologica è dipendente anche dalla numerosità dei linfonodi asportati e dall'estensione del campo di irradiazione.

Un trattamento combinato CT/RT è invece in grado di condizionare pCR ~ in un quarto dei pazienti (21-29%) (Rohatgi 2005<sup>136</sup>, Stahl 2005<sup>137</sup>, Swisher 2005<sup>138</sup>, Scheer 2010<sup>139</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

Un trattamento CT/RT può consentire vantaggi in termini di sopravvivenza non solo nei pCRs ma anche in caso di "down-staging" (da Stadio III a Stadio I); di contro, i pazienti non responsivi a CT/RT registrano sopravvivenze 3-4 volte inferiori rispetto ai pCRs (Berger 2005<sup>140</sup>).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                      | L'ottenimento di una risposta completa patologica è il principale obiettivo della terapia neoadiuvante e potrebbe rappresentare la premessa indispensabile per il controllo della malattia nel tempo. | <b>Positiva forte</b>               |

### 5.2.6 Chemioradioterapia ± Chirurgia e Chemioradioterapia Definitiva

Nelle esperienze più importanti non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza nei bracci di trattamento che hanno comparato CT/RT seguita da chirurgia vs CT/RT esclusiva.

Nello studio tedesco (Stahl 2005<sup>141</sup>), che includeva solo neoplasie squamocellulari, i dati hanno evidenziato con un follow-up a 10 anni (Stahl 2008<sup>142</sup>) una migliore sopravvivenza libera da progressione per il braccio della chirurgia, un significativo incremento di mortalità correlata al trattamento (12.8% vs 3.5%), e l'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza globale (5/10 anni 28% e 19.8% nel braccio trimodale vs 17% e 12.9% nel braccio CT/RT esclusiva). La risposta clinica alla CT di induzione (3 cicli di cisplatino, fluorouracile) prima del trattamento combinato CT/RT seguito o meno dalla chirurgia, è risultato essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Nello studio francese (Bedenne 2007<sup>143</sup>), che includeva neoplasie prevalentemente squamocellulari, i dati hanno mostrato come nei pazienti responsivi ad un trattamento CT/RT iniziale (cisplatino, fluorouracile) l'aggiunta di chirurgia vs il completamento della terapia CT/RT non si sia tradotto in un vantaggio significativo in sopravvivenza (a 2 anni 34% nel braccio chirurgico vs 40% nel braccio conservativo) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Alcuni dei motivi della sostanziale equivalenza di risultati nei due studi citati sono da ricercarsi nell'alta incidenza di mortalità perioperatoria (rispettivamente 12.8% e 9.3%) e nel numero limitato di pazienti arruolati in entrambi gli studi; dal punto di vista di qualità di vita, almeno nell'esperienza francese (Bonnetain 2006<sup>144</sup>), nei pazienti responsivi alla terapia d'induzione, non sono state evidenziate differenze tra i casi sottoposti a chirurgia e quelli che hanno proseguito il trattamento combinato CT/RT.

La qualità di vita dei pazienti in corso di trattamento CT/RT definitivo si è dimostrata migliore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a terapia trimodale, nei quali è stato segnalato un più tardivo completo recupero degli indici di qualità di vita (Avery 2007<sup>145</sup>).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>A</b>                      | I pazienti con carcinoma localmente avanzato potenzialmente operabile ed in risposta ad una terapia d'induzione chemioradioterapica, relativamente alla variante istologica squamocellulare, potrebbero essere considerati per un trattamento conservativo, evitando la chirurgia e sostituendola con chemioradioterapia definitiva. | <b>Positiva debole</b>              |

La possibilità di escludere la chirurgia è da considerare in pazienti con carcinoma del tratto cervicale responsivi a CT/RT, ove l'intervento di laringoesofagectomia potrebbe essere evitato e riconsiderato solo in caso di recidiva locale o di sicura persistenza di malattia (Bidoli 2002<sup>146</sup>, Nakamura 2005<sup>147</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>+</sup>**).

L'opzione chirurgica con recidiva locale dopo CT/RT definitiva dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati, in assenza di malattia in altre sedi e, in modo particolare, in caso di carcinoma squamocellulare (Swisher 2002<sup>148</sup>).

L'esofagectomia "di salvataggio" dopo CT/RT definitiva sembra fattibile in pazienti selezionati, a fronte di maggiore morbilità e mortalità postoperatoria (Smithers 2007<sup>149</sup>, Nishimura 2007<sup>150</sup>).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| C                             | I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale potenzialmente operabile andrebbero considerati per un trattamento di chemioradioterapia definitiva, riservando l'approccio chirurgico in caso di ricaduta locale o persistenza di malattia a conclusione della chemioradioterapia. | Positiva debole                     |

### 5.2.7 Scheda di Chemioterapia e Dosi di Radioterapia

Pur mancando studi di confronto tra diversi schemi, un trattamento CT neoadiuvante comprendente cisplatino e fluorouracile, secondo varie modalità di somministrazione, è lo schema di riferimento e lo standard di terapia in entrambi gli istotipi.

La durata ottimale dei trattamenti neoadiuvanti è variabile in diverse esperienze: 2-3 cicli di terapia possono considerarsi adeguati, iniziando il trattamento radioterapico al I ciclo di chemioterapia.

Studi di terapia neoadiuvante con associazioni CT e CT/RT includenti taxani a schedula settimanale (Kelsey 2007<sup>151</sup>, Jatoi 2007<sup>152</sup>, Schuller 2008<sup>153</sup>, van Hagen 2012<sup>154</sup>), oxaliplatino (O'Connor 2007<sup>155</sup>), vinorelbina (Koussis 2008<sup>156</sup>), irinotecan (Kleinberg 2008<sup>157</sup>) consentono buone percentuali in termini di risposte cliniche e pCR, ma non sembrano in grado di migliorare in misura significativa i dati di sopravvivenza ottenibili con il regime standard cisplatino e fluorouracile (al-Sarraf 1997<sup>158</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| B                             | <p>Schemi di chemioterapia per trattamento neoadiuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> + fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua x 96/120 ore ogni 28 giorni ± radioterapia</li> <li>carboplatino AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> settimanali x 5 settimane concomitanti a radioterapia 41.4Gy</li> </ul> | Positiva forte                      |

RT Conformazionale Tridimensionale (3D-CRT) è considerata la terapia radiante standard permettendo precisa e affidabile distribuzione di dose ai volumi bersaglio con buon risparmio di tessuti sani circostanti (Berger 2009<sup>159</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>++</sup>**).

La coregistrazione di immagini TC con PET/TC e/o EUS nella pianificazione del trattamento permette di ottimizzare accuratezza e dettaglio di definizione del *target* così come avviene con RT Guidata dalle Immagini (IGRT-4D) che consente una irradiazione ancor più selettiva, non influenzata da motilità cardiaca e polmonare, con ulteriore minor coinvolgimento di tessuti sani limitrofi.

RT ad Intensità Modulata (IMRT), evoluzione della 3D-CRT, dimostra un ulteriore miglioramento della distribuzione di dose ai volumi tumorali con possibili programmi di *dose-escalation* radioterapica grazie alla possibilità di somministrare *boost* concomitanti sulla malattia tumorale senza gravare sui tessuti sani (Yang 2009<sup>160</sup>).



| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | Dose di radioterapia per trattamento neoadiuvante: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 – 50.4Gy (1.8 – 2Gy/die) se associata a cisplatino e fluorouracile</li> <li>• 41.4Gy (1.8Gy/die) se associata a carboplatino e paclitaxel settimanali</li> </ul> Dose di radioterapia per trattamento esclusivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 54 – 60Gy (1.8 – 2Gy/die)</li> </ul> | <b>Positiva forte</b>               |

### 5.3 Terapia adiuvante

#### 5.3.1 Radioterapia postoperatoria

Poche esperienze (anni '90) e riferite al solo istotipo squamoso; non disponibili dati sull'adenocarcinoma. Sono studi disomogenei in cui sono stati inclusi pazienti R2 (Fok 1993<sup>161</sup>) o con malattia metastatica (Teniere 1991<sup>162</sup>, Xiao 2003<sup>163</sup>).

Uno studio tedesco (Zieren 1995<sup>164</sup>) ha valutato la qualità di vita dei pazienti dimostrando un recupero postoperatorio migliore con la sola chirurgia rispetto a chirurgia seguita da RT adiuvante.

RT adiuvante, pur in grado di ridurre le recidive locali e linfonodali (Chen 2009<sup>165</sup>), non sembra consentire incrementi di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma squamoso operabile (**Livello di evidenza 3**).

In casi selezionati, si può effettuare RT adiuvante dopo chirurgia R1 o R2 (50 – 50.4 Gy con 1.8 – 2 Gy/die) su grande volume (T + linfonodi regionali) e sovradosaggio sul letto operatorio/R1/R2 (10Gy) con le stesse dosi per frazione.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>D</b>                         | I pazienti sottoposti a intervento di esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento radioterapico adiuvante.<br><br>La radioterapia adiuvante potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati e nelle forme ad alto rischio di ricaduta locale. | <b>Negativa debole</b>              |

#### 5.3.2 Chemioterapia adiuvante

Studi randomizzati pubblicati unicamente nell'istotipo squamoso.

Lo studio francese (Pouliquen 1996<sup>166</sup>), equamente costituito da pazienti R0 e R2, non ha evidenziato vantaggi con aggiunta di CT postoperatoria, ma ha visto incrementare la tossicità rispetto al braccio di sola chirurgia.

Studi giapponesi (Ando 1997<sup>167</sup>, Ando 2003<sup>168</sup>) non hanno evidenziato alcun vantaggio quando è stato utilizzato lo schema cisplatino e vindesina in adiuvante, mentre è stato ottenuto un beneficio a favore di CT adiuvante limitatamente a pazienti N+ quando alla vindesina è stato sostituito il fluorouracile.

In questi lavori con *end-point* primario la sopravvivenza globale non si sono osservate differenze statisticamente significative nei pazienti sottoposti a CT adiuvante vs sola chirurgia (**Livello di evidenza 1<sup>+</sup>**).

Alcuni studi retrospettivi hanno invece segnalato un vantaggio in sopravvivenza per il trattamento CT adiuvante (Jani 2000 <sup>169</sup>) e ristretto a pazienti con >8 linfonodi positivi (Herroo 2003 <sup>170</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Uno studio giapponese (Ando 2008 <sup>171</sup>) ha confrontato nel carcinoma squamoso operabile dell'esofago CT adiuvante vs CT neoadiuvante per valutare il *timing* ottimale di somministrazione della CT: dopo follow-up di 22.6 mesi, lo studio ha dimostrato la superiorità della modalità neoadiuvante sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza globale.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | I pazienti sottoposti a esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante.<br><br>La chemioterapia adiuvante potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati e nelle forme ad alto rischio di ricaduta sistemica. | <b>Negativa debole</b>              |

### 5.3.3 Chemioterapia Perioperatoria

L'impiego nel *setting* perioperatorio di un regime CT *standard* nel carcinoma gastrico metastatico (epirubicina, cis-platino, fluorouracile) è stato investigato in uno studio randomizzato di CT perioperatoria e chirurgia (250 pazienti) vs sola chirurgia (253 pazienti) nel carcinoma gastrico resecabile (74% della casistica), nel 1/3 inferiore dell'esofago (14%) e nell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (11%) (MAGIC trial) (Cunningham 2006 <sup>172</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Il trattamento CT ha previsto 3 cicli pre e 3 cicli post-operatori di epirubicina, cisplatino, fluorouracile (ECF): il braccio di CT perioperatoria ha permesso un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (a 5 anni: 36% vs 23%), in sopravvivenza libera da progressione (51.7% vs 36,8%) ed un maggior numero di pT1 e pT2 rispetto alla sola chirurgia.

Più di recente, uno studio del gruppo francese FNCLCC-FFCD (Ychou 2011 <sup>173</sup>) ha pubblicato i dati relativi a 224 pazienti in prevalenza con adenocarcinoma del 1/3 distale e della giunzione gastroesofagea (75%) e nell'adenocarcinoma gastrico resecabile (25%), randomizzati a ricevere CT perioperatoria (2-3 cicli pre- con cisplatino e fluorouracile seguiti da 3-4 cicli post-operatori con gli stessi farmaci) vs sola chirurgia. Nello studio, chiuso prematuramente per scarso accrual, il braccio di CT perioperatoria ha ottenuto un vantaggio in sopravvivenza globale (a 5 anni: 38% vs 24%), in sopravvivenza libera da malattia (34% vs 19%) e un significativo incremento nel numero di resezioni R0, senza comportare maggior morbidità postoperatoria (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

E' da osservare che in entrambi gli studi meno del 50% dei pazienti ha ricevuto il trattamento chemioterapico postoperatorio e, nella esperienza francese, solo il 23% ha completato i 3-4 cicli postoperatori previsti, principalmente per complicanze postoperatorie e peggioramento delle condizioni cliniche.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>A</b>                         | I pazienti con adenocarcinoma resecabile dell'esofago distale e della giunzione gastroesofagea potrebbero essere avviati ad un programma di chemioterapia perioperatoria con regimi a 2-3 farmaci (schema ECF oppure cisplatino e fluorouracile x 2-3 cicli) seguiti da chirurgia e chemioterapia adiuvante (con gli stessi farmaci x 2-3 cicli). | <b>Positiva debole</b>              |

### 5.3.4 Chemioradioterapia adiuvante

Lo studio più importante di CT/RT postoperatoria rimane l'esperienza americana dell'Intergroup (Macdonald 2001<sup>174</sup>) che ha valutato il ruolo di CT/RT adiuvante rispetto a sola resezione chirurgica nell'adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (20% dei pazienti arruolati): il trattamento post-operatorio è consistito in un ciclo di acido folinico (AF) e fluorouracile (FU) seguito da RT 45Gy in associazione a FU e due cicli addizionali di AF e FU, registrando un significativo vantaggio a 3 anni sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (48% vs 31%) che di sopravvivenza globale (50% vs 41%) per il braccio di trattamento CT/RT, beneficio esteso anche al carcinoma gastroesofageo e in tutti i pazienti ad alto rischio di ricaduta.

Malgrado la chirurgia non rientrasse nel protocollo di studio ed i pazienti venissero arruolati solo dopo aver effettuato l'intervento, il limite al valore dei dati ottenuti ha riguardato principalmente la subottimale dissezione linfonodale operata (D0 54% e D1 36% dei pazienti).

Ad un follow-up superiore a 10 anni, il vantaggio per il braccio di trattamento vs sola chirurgia si mantiene nei pazienti in stadio IB-IV (M0) con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea, senza incremento della tossicità tardiva (Macdonald 2009<sup>175</sup>) (**Livello di evidenza I+**).

In analisi retrospettive (Bedard 2001<sup>176</sup>, Rice 2003<sup>177</sup>), l'aggiunta di un trattamento chemioradioterapico adiuvante è stato associato a un beneficio in termini di sopravvivenza limitatamente ai pazienti con linfonodi positivi all'intervento chirurgico, beneficio riscontrato in entrambi gli istotipi più comuni (**Livello di evidenza 3**).

A tal proposito, nel sottogruppo di pazienti a prognosi più sfavorevole dopo resezione chirurgica (pT3N1 o M1a; pT1-4N1M0 o M1a o margini di resezione positivi), un più recente studio di fase II non randomizzato ha sondato il possibile beneficio di CT/RT concomitante (cisplatino, fluorouracile): dopo follow-up di 5 anni, i risultati sono risultati superiori ai controlli storici (OS 51%, controllo locale 86%, controllo della malattia metastatica a distanza 56%) (Adelstein 2009<sup>178</sup>).

Uno studio randomizzato CT vs CT/RT adiuvante non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza (Tachibana 2003<sup>179</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| C                                | I pazienti sottoposti a esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemioradioterapico adiuvante, anche nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio di ricaduta locale e/o sistemica. | Negativa debole                     |
| A                                | I pazienti sottoposti a chirurgia per adenocarcinoma dell'esofago distale e della giunzione gastroesofagea potrebbero essere avviati ad un programma di chemioradioterapia adiuvante.   | Positiva debole                     |

## 5.4 Chemioradioterapia esclusiva

### 5.4.1 Pazienti inoperabili

Obiettivo di CT/RT esclusiva: guarigione della malattia e ottenimento di miglior controllo locale con allungamento della sopravvivenza libera da progressione.

L'indicazione terapeutica corrente vede l'impiego concomitante di CT (schemi a base di cisplatino, fluorouracile o taxani) e RT con intento curativo (Crehan 2007<sup>180</sup>).



Uno studio retrospettivo francese (*Di Fiore 2006*<sup>181</sup>) condotto su pazienti trattati con CT/RT esclusiva, ha evidenziato quali fattori predittivi di sopravvivenza la risposta clinica completa, il calo ponderale (<10%) e il *performance status* (ECOG 0-1).

#### 5.4.2 Pazienti potenzialmente resecabili

Obiettivi di CT/RT: finalità neoadiuvante nella malattia resecabile, finalità di trattamento definitivo nei programmi di preservazione della funzione d'organo.

Per localizzazioni a sede cervicale, il trattamento combinato CT/RT esclusivo ha evidenziato risultati sovrapponibili a chirurgia (laringoesofagectomia totale), con minore tossicità (*Hancock 1984*<sup>182</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**), non pregiudicando la possibilità di un approccio chirurgico in caso di residuo di malattia (*Nishimura 2007*<sup>183</sup>) (**Livello di evidenza 3**).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>A</b>                      | I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale localmente avanzato vanno considerati per un trattamento concomitante di chemioradioterapia esclusiva.            | <b>Positiva forte</b>               |
| <b>C</b>                      | I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale che mostrano persistenza di malattia dopo chemioradioterapia esclusiva vanno indirizzati ad approccio chirurgico. | <b>Positiva forte</b>               |

Per tumori dell'esofago toracico, sono presenti trial di modesto potere statistico, eterogenei per istologia, sedi di malattia, tecniche di RT, schemi terapeutici e spesso mancanti di *staging* completo per identificare la malattia iniziale, la definizione dei volumi da irradiare e le caratteristiche dei pazienti in grado di controindicare un atto chirurgico.

#### 5.4.3 Chemioradioterapia vs radioterapia

Nello studio RTOG 85-01 (*Herskovic 1992*<sup>184</sup>, *al-Sarraf 1997*<sup>185</sup>, *Cooper 1999*<sup>186</sup>), pazienti con carcinoma dell'esofago T1-3 N0-1 (85% forme squamose) sono stati randomizzati a RT (64Gy) o CT/RT (RT 50Gy) con CT a base di cisplatino e fluorouracile: nel braccio CT/RT si è ottenuta una sopravvivenza a 3 anni ~ 30% vs 0%, e una sopravvivenza a 5 anni ~ 26% vs 0% con diminuzione di ricadute locali (45% vs 69%) e metastasi a distanza (12% vs 40%) malgrado l'incidenza di tossicità sia risultata significativamente superiore (20% vs 3%).

Un incremento nella dose di RT non sembra comportare un miglioramento in sopravvivenza dei pazienti: nello studio RTOG 94-05 (*Minsky 2004*<sup>187</sup>), in pazienti sottoposti a CT e RT a dosi differenti (64.8Gy vs 50.4Gy), non sono state evidenziate differenze significative nei due bracci di trattamento (*high dose* vs *low dose*) e anche per le ricadute locali, le percentuali sono state simili.

La metanalisi (*Wong 2003*<sup>188</sup>) ha dimostrato come CT/RT sia superiore a sola RT nel carcinoma squamoso inoperabile non metastatico, con determinati criteri di eleggibilità (buon *performance status*, possibilità di completare il programma definito) (**Livello di evidenza I<sup>++</sup>**).

Una revisione delle metanalisi pubblicate negli ultimi anni conferma come nelle forme non operabili un trattamento combinato CT/RT esclusivo sia superiore alla sola RT, seppur a fronte di maggiore tossicità (*Munro 2004*<sup>189</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>++</sup>**).

I risultati in termini di sopravvivenza registrati nello studio RTOG 94-05 (sopravvivenza a 1 anno ~ 66%) non sono stati significativamente migliorati nello studio RTOG 0113 di più recente pubblicazione (*Ajani 2008*<sup>190</sup>), in cui sono stati valutati due regimi di CT di induzione seguiti da CT/RT (entrambi includenti taxani, uno senza fluorouracile) in malattia non resecabile o in pazienti clinicamente *unfit* per la chirurgia, risultando altresì gravati da elevata morbidità.

CT/RT concomitante è inoltre superiore all'approccio sequenziale CT → RT (Araujo 1991<sup>191</sup>, Roussel 1994<sup>192</sup>, Slabber 1998<sup>193</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Studi di fase II più recenti hanno confermato l'efficacia del trattamento CT/RT concomitante definitivo nel carcinoma localmente avanzato dell'esofago, impiegando schemi a base di platino derivati (Meerten 2010<sup>194</sup>) o a base di fluoropirimidine.

In un recente studio randomizzato (Ruppert 2010<sup>195</sup>), il trattamento CT/RT con carboplatino e paclitaxel ha mostrato un buon profilo di tollerabilità, risultando superiore alla combinazione cisplatino e irinotecan sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che in termini di sopravvivenza globale.

In uno studio randomizzato di fase II (Conroy 2010<sup>196</sup>), pazienti con carcinoma non resecabile dell'esofago (prevalentemente squamosi) o *unfit* per chirurgia, sono stati randomizzati a ricevere CRT con schema FOLFOX-4 (fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino) o CRT con fluorouracile e cisplatino: il braccio di trattamento combinato con oxaliplatino ha mostrato vantaggi in termini di risposta completa endoscopica (45% vs 29%), tempo alla progressione (15 vs 9 mesi) e sopravvivenza globale (23 vs 15 mesi).

Come evidenziato in un lavoro retrospettivo (Gwynne 2011<sup>197</sup>), il trattamento CT/RT definitivo sembra dimostrarsi vantaggioso anche nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato dell'esofago: nello studio vengono riportate sopravvivenze a 2-, 3- e 5-anni del 44%, 33% e 19.5% rispettivamente, con sopravvivenza media di 21 mesi.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>A</b>                         | Nei pazienti in buon performance status con carcinoma localmente avanzato non resecabile dell'esofago viene raccomandato un trattamento concomitante chemioradioterapico esclusivo, superiore sia alla sola radioterapia, sia ad un approccio sequenziale di chemioterapia seguita da radioterapia. | <b>Positiva forte</b>               |

Il controllo locale rimane un problema importante (ricadute ~ 35-50%) e la stadiazione linfonodale assume elevata rilevanza; il rischio di ricaduta rimane elevato anche in diverse esperienze con aggiunta di brachiterapia a CT/RT (Gaspar 2000<sup>198</sup>) così come rimane limitato il numero di pazienti che completano il trattamento.

Nella scelta di un trattamento in questo *subset* di pazienti, considerata la sopravvivenza quale *endpoint* primario, devono essere adeguatamente valutati i costi/benefici, con particolare attenzione agli effetti tossici tardivi dei trattamenti stessi (versamenti pleurici, pericardici, polmoniti post-attiniche, esofagiti), tossicità di cui disponiamo pochi dati pubblicati (Ishikura 2003<sup>199</sup>, Takahari 2008<sup>200</sup>).

A tal proposito, una revisione condotta in pazienti trattati con CT di induzione e CT/RT definitiva ha rilevato una correlazione tra impiego di CT sistemica e incrementato rischio di polmoniti, suggerendo un possibile ruolo di CT nel sensibilizzare il tessuto polmonare al danno da RT (Wang 2008<sup>201</sup>).

I pochi dati oggi disponibili nel trattamento dei pazienti anziani (>70 anni) indicano fattibile ed efficace un approccio CT/RT nel carcinoma localmente avanzato, malgrado non siano trascurabili per eventi avversi le percentuali di riduzione della dosi di farmaco, la dilazione del trattamento e la sua discontinuazione (Tougeron 2008<sup>202</sup>).

Il ruolo di RT da sola rimane importante in considerazione che non tutti i pazienti, per condizioni cliniche più scadute, risultano eleggibili per un programma di CT/RT concomitante.

## 6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

### 6.1 Terapia nutrizionale

L'evidenza scientifica non è ad oggi così vasta e alcune indicazioni vengono poste sulla base di una certa plausibilità clinico-biologica per cui nel carcinoma dell'esofago ci si comporta come è documentato in altri tipi di tumori.

#### Supporto nutrizionale in pazienti non (gravemente) disfagici candidati a RT

Tre studi randomizzati (*Moloney 1983*<sup>203</sup>, *Arnold 1989*<sup>204</sup>, *Nayel 1992*<sup>205</sup>) hanno dimostrato che pazienti con carcinoma testa-collo che durante RT assumevano supplementi orali avevano assunzione di energia e proteine maggiore rispetto a pazienti sottoposti a trattamento standard, senza beneficio in termini di variazione del peso corporeo o risposta al trattamento (**Livello di evidenza I<sup>++</sup>**).

Lo studio di Nayel et al. riporta inoltre che nessun paziente randomizzato per l'integrazione nutrizionale ha sospeso RT, vs 5/12 del gruppo standard, a causa di grave mucosite o compromissione generale.

Quando si associavano supplementi orali e *counselling* nutrizionale personalizzato (*Isering 2005*<sup>206</sup>), si otteneva una perdita di peso significativamente inferiore, migliori condizioni generali e di qualità di vita.

Recentemente uno studio randomizzato (*Ravasco 2005*<sup>207</sup>) ha dimostrato che un approccio intensivo di *counselling* e di supplementazione orale portava a una riduzione degli effetti collaterali da RT ed una miglior qualità di vita che persisteva a 3 mesi di distanza da RT (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>A</b>                         | Il supporto nutrizionale mediante supplementi orali eventualmente associato a supervisione dietetica è indicato per migliorare l'assunzione di nutrienti e lo stato nutrizionale dei pazienti durante trattamento radioterapico. | <b>Positiva forte</b>               |
| <b>B</b>                         | Il supporto nutrizionale orale associato a supervisione dietetica (almeno bisettimanale) potrebbe essere indicato anche per migliorare la compliance al trattamento e la qualità di vita dei pazienti.                           | <b>Positiva forte</b>               |

#### Nutrizione per sonda in pazienti disfagici candidati a RT

Per motivi etici non esistono studi randomizzati che possano contemplare nei pazienti disfagici la mancanza di un supporto nutrizionale per tutta la durata di RT.

Uno studio prospettico (*Bozzetti 1998*<sup>208</sup>) e diversi studi retrospettivi (*Marcy 2000*<sup>209</sup>, *Jenkinson 2007*<sup>210</sup>) hanno dimostrato che la nutrizione per sonda è in grado di ridurre la perdita di peso anche quando RT si associa a CT (*Odelli 2005*<sup>211</sup>); inoltre vi è miglior qualità di vita, si riducono le interruzioni di trattamento e vi è minor necessità di ricovero per pazienti ambulatoriali (*Daly 1995*<sup>212</sup>, *Lee 1998*<sup>213</sup>) (**Livello di evidenza 3**).

La nutrizione entrale può essere somministrata per sondino o per gastrostomia (in genere PEG).

Non vi sono studi randomizzati che confrontino nutrizione per sonda vs PEG ma uno studio retrospettivo comparativo (*Mekhail 2001*<sup>214</sup>) ha dimostrato che entrambe le procedure sono in grado di mantenere il peso corporeo sebbene PEG sia preferita in quanto cosmeticamente superiore e capace di assicurare una miglior mobilità e conseguente miglior qualità di vita.

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>D</b>                      | La nutrizione enterale per sonda dovrebbe essere considerata nei pazienti disfagici candidati a radioterapia o chemioradioterapia in quanto in grado di limitare il calo ponderale, mantenere una miglior qualità di vita, facilitare l'esecuzione del trattamento oncologico e ridurre la frequenza di ospedalizzazione nei pazienti ambulatoriali. | <b>Positiva debole</b>              |

### Supporto nutrizionale perioperatorio

Molti studi comparativi sull'efficacia del supporto nutrizionale perioperatorio sono retrospettivi e quelli randomizzati hanno limitata potenza statistica.

Limitandoci a questi ultimi, nessun significativo vantaggio clinico è emerso dal confronto tra nutrizione enterale vs parenterale (Baigrie 1996<sup>215</sup>, Reynolds 1997<sup>216</sup>, Page 2002<sup>217</sup>) né dal confronto tra impiego di formule standard e quelle arricchite in immunonutrienti (Van Bokhoerst 2001<sup>218</sup>, Sakurai 2007<sup>219</sup>), che però possono migliorare alcuni parametri immunologici e nutrizionali (Ryan 2009<sup>220</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

Nonostante l'assenza di dimostrato beneficio clinico del supporto nutrizionale perioperatorio, occorre considerare che “*absence of evidence of an effect is not evidence of absence of effect*” (Altman 1995<sup>221</sup>) e che pertanto occorre valutare il ruolo della nutrizione perioperatoria nel contesto più generale della *perioperative care*: un'ampia letteratura sostiene che nella chirurgia maggiore una nutrizione enterale precoce (in particolar modo una immunonutrizione) riduca l'incidenza di complicanze in confronto alla nutrizione parenterale o alla semplice somministrazione di infusioni isotoniche (Weimann 2006<sup>222</sup>, Bozzetti 2007<sup>223</sup>, Braga 2009<sup>224</sup>). Una revisione sul ruolo metabolico, nutrizionale e clinico della nutrizione artificiale nel carcinoma dell'esofago è stata recentemente pubblicata (Bozzetti 2009<sup>225</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                      | Nei pazienti da sottoporre a intervento per carcinoma dell'esofago è indicato un supporto nutrizionale perioperatorio, preferibilmente per via enterale. | <b>Positiva forte</b>               |

## 6.2 Cure palliative

Caratteristiche della ripresa tumorale sono la recidiva superficiale sull'anastomosi (tessuto neoplastico residuo), più frequentemente il residuo neoplastico post-intervento.

In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l'estensione murale, transmurale ed extramurale della lesione (Wehrmann 2002<sup>226</sup>).

Frequentemente è una recidiva profonda e/o estrinseca e il fine è la palliazione della disfagia.

Ampio è il ventaglio di possibilità endoscopiche per il trattamento del sintomo disfagia.

### Dilatazione per via endoscopica

Non è un trattamento definitivo ma un atto preliminare, di valutazione alla protesizzazione o alla PEG; la dilatazione può diventare inefficace dopo 1-2 settimane e pertanto si deve considerare un momento del trattamento o una terapia da eseguire in associazione ad altri trattamenti (Moses 1985<sup>227</sup>, Lundell 1989<sup>228</sup>).

## Terapie ablative endoscopiche

### Iniezione di sostanze sclerosanti

Metodica in disuso, impiegata in alcune Scuole giapponesi, non riferimenti recenti in letteratura.

### Ablazione laser

Molto utilizzata per la disostruzione, il trattamento può essere effettuato con migliori possibilità di successo per recidive di limitate dimensioni.

Rivolta a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale, offre migliori risultati nelle recidive piccole e soprattutto se localizzate al terzo medio dell'esofago (*Burke 1996*<sup>229</sup>).

L'aggiunta di brachiterapia o di RT all'ablazione laser prolunga l'intervallo tra i trattamenti ma si associa ad aumentata incidenza di stenosi e fistole (*Spencer 2002*<sup>230</sup>).

L'ablazione con laserterapia non fornisce l'immediatezza dell'alimentazione e palliazione della disfagia: sono necessarie almeno 2-3 sedute e il miglioramento è previsto nei mesi successivi.

Limitate in mani esperte le complicanze (fistole, sanguinamento, perforazioni), il trattamento laser rimane un trattamento costoso e disponibile in pochi Centri specializzati.

### Ablazione con argon plasma coagulation (APC)

Combinazione di gas argon ed energia monopolare che conduce energia senza venir a contatto con i tessuti, favorendo coagulazione e necrosi (*Akhtar 2000*<sup>231</sup>).

APC non ha la profondità del laser, viene utilizzata nelle emorragie digestive, per necrotizzare i tessuti, utile per ampie superfici, presenta minori costi, maggiore facilità di impiego, è sicura e necessita di minor curva di apprendimento rispetto al laser: APC sta progressivamente sostituendo il trattamento laser.

### Terapia fotodinamica

Tecnica selettiva con vantaggi rispetto al laser, mira direttamente al tessuto neoplastico, non intacca i tessuti integri; tecnica costosa e gravata da tossicità (*Little 2003*<sup>232</sup>, *Yano 2005*<sup>233</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>+</sup>**).

E' attualmente in fase di valutazione nelle displasie ad alto grado in esofago di Barrett (*Overholt 2007*<sup>234</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| C                                | Il trattamento laser, l'ablazione con APC e la terapia fotodinamica potrebbero essere impiegati per il controllo dei sintomi ostruttivi da lesioni neoplastiche esofagee endoluminali, e il loro utilizzo potrebbe trovare indicazione anche in casi di crescita tumorale dopo posizionamento di stent esofageo. | Positiva debole                     |

### Protesi

Il mezzo più idoneo e immediato per migliorare il sintomo disfagia (*Lowe 2004*<sup>235</sup>).

Protesi metalliche autoespansibili hanno soppiantato protesi di plastica o silicone per facilità di utilizzo e minor complicanze.

Indicazioni principali: lesioni stenotiche vegetanti e infiltranti dell'esofago toracico e cardiaco, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (*Segalin 1997*<sup>236</sup>) (*Ross 2007*<sup>237</sup>) (**Livello di evidenza 2<sup>+</sup>**).

Controindicazioni assolute: compressione tracheale, stenosi dell'esofago cervicale.

I problemi dopo posizionamento di protesi si verificano quando la parte distale della protesi si trova in spazio vuoto come a livello cardiaco con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (RT) (*Sumiyoshi 2003*<sup>238</sup>).

Complicanze si possono presentare dopo 2-3 mesi con chiusura della protesi per tessuto esuberante in sede apicale della protesi: non si tratta di tessuto neoplastico ma spesso di tessuto reattivo ipertrofico: l'endoscopista può reintervenire con disostruzione mediante *argon plasma*.

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| C                             | Nell'ambito delle procedure palliative, il posizionamento di stent autoespansibile va considerato per un rapido miglioramento della disfagia e la ripresa dell'alimentazione orale. | Positiva forte                      |

### PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)

Tecnica che consente il posizionamento di sonda nutrizionale a livello gastrico o digiunale con accesso transparietale in epigastrio, senza ricorrere a laparotomia; più veloce ed economica rispetto alla tecnica chirurgica, si riserva principalmente come soluzione nutrizionale temporanea o definitiva.

### Riresezione chirurgica

Poco documentata in Letteratura, tecnicamente difficile per il tessuto cicatriziale dovuto a precedente resezione e per la cicatrice come conseguenza di CT/RT effettuata nella maggior parte dei casi.

Non è possibile dare una risposta definitiva in merito alla modalità chirurgica più efficace ed adatta in quanto i pazienti sono molto differenti tra loro, la neoplasia presenta caratteristiche diverse nei vari casi, la recidiva stessa è diversa e vi è scarsità di lavori pubblicati.

### Radioterapia e Chemioterapia palliative

RT da sola, sia a fasci esterni che brachiterapia endoluminale (BRT), ha effetti di palliazione sul sintomo (disfagia, odinofagia) nel 60-70% dei pazienti e una durata di risposta ~ 6 mesi (*Turrisi 2002*<sup>239</sup>) (**Livello di evidenza 1<sup>+</sup>**).

BRT da sola è una modalità di palliazione che può consentire il controllo locale dei sintomi nel 30-35% dei casi.

Non è ancora definito se BRT sia in grado di fornire un beneficio addizionale a RT o a terapia combinata CT/RT (*Gaspar 1997*<sup>240</sup>).

Diversi studi (*Homs 2004*<sup>241</sup>, *Stahl 2005*<sup>242</sup>) hanno confrontato BRT vs posizionamento di stent autoespansibile evidenziando come BRT (singola dose 12Gy) sia superiore in termini di palliazione a lungo termine della disfagia, mentre lo stent esofageo consente un più rapido miglioramento della disfagia; nel braccio di trattamento con BRT si sono inoltre registrate minori complicanze e miglior qualità di vita dei pazienti.

Qualora non precedentemente effettuata, la scelta della tecnica radioterapica (RT o BRT) dipende anche dalle aspettative di vita del paziente:

- *aspettativa di vita <6 mesi*: BRT 15-20Gy in 2-4 frazioni con HDR; BRT 25-40Gy (0.4Gy/h) con LDR
- *aspettativa di vita >6 mesi*: RT 45-50Gy (1.8-2Gy/die) + BRT 10Gy (HDR) o 20Gy (LDR)  
RT 30Gy (3Gy/die) + BRT 10Gy (HDR) o 20Gy (LDR)

Nei pazienti già trattati con CT/RT con efficacia e con recidiva isolata al di fuori del campo di irradiazione precedente, il ritrattamento con CT/RT può consentire risposte di lunga durata (esperienze giapponesi, francesi, Padova).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| A                             | In casi selezionati, i pazienti disfagici potrebbero avvantaggiarsi di un trattamento con brachiterapia per un controllo più duraturo sul sintomo. | Positiva debole                     |

Mediante CT/RT con intento palliativo, nei pazienti non operati chirurgicamente, il miglioramento della sintomatologia si può ottenere nel 70-75% dei pazienti, con elevate risposte obiettive; oltre 50% dei casi non ricompare disfagia (*NCCN 2009*<sup>243</sup>) e i risultati in sopravvivenza sono significativamente superiori al solo posizionamento di protesi esofagea (*Wong 2008*<sup>244</sup>).



Uno studio (Crehange 2007<sup>245</sup>) ha valutato l'impatto di due diversi regimi di RT (CT/RT con 5FU e CDDP e 46Gy vs stessa combinazione di farmaci concomitanti con RT *split-course*) per selezionare i *responder* candidabili a CT/RT definitiva o CT/RT neoadiuvante alla chirurgia: il trattamento CT/RT *long-course* (infusione protratta) si è rivelato superiore al regime *split-course* in tutti i parametri (sopravvivenza, intervallo libero da malattia a 2 anni e svantaggio per il regime *split-course* nel maggior numero di interventi palliativi registrati durante follow-up ovvero posizionamento di stent e maggior ospedalizzazione).

Mancano dati consistenti di sola CT nelle recidive locali, ma considerando una percentuale di risposte ~ 30-40%, la riduzione della disfagia può essere ~ 80%, con tempo a progressione ~ 4 mesi.

Nella scelta di un trattamento endoscopico con finalità palliative, bisogna valutare che quel determinato approccio non richieda né lunga ospedalizzazione né reiterate procedure ambulatoriali, rispettando preferenze, qualità di vita e problemi logistici del paziente e, non da ultimo, il buon rapporto costo-beneficio.

### 6.3 Chemioterapia nella malattia metastatica

La maggior parte degli studi ha previsto l'arruolamento di pazienti con le due principali varianti istologiche e risulta pertanto difficile dare indicazioni precise in merito a differenze di attività ed efficacia al trattamento chemioterapico (CT) tra i due istotipi.

Una recente analisi (Chau 2007<sup>246</sup>) (1.680 pazienti con adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare) non ha evidenziato differenze significative tra le due istologie, ma solo un *trend* a favore dell'adenocarcinoma per numero di risposte obiettive e sopravvivenza mediana.

Una revisione sistematica condotta da Cochrane Collaboration (Homs 2006<sup>247</sup>) nel carcinoma dell'esofago in fase metastatica ha evidenziato la mancanza di efficacia di un trattamento CT vs sola terapia di supporto, ma l'esiguo numero di trial clinici randomizzati pubblicati e inclusi nella review, il numero limitato di pazienti eleggibili ed i trattamenti CT subottimali presi in esame non permettono di trarre considerazioni conclusive, confermando l'assoluta necessità a sviluppare studi di fase III di adeguata potenza statistica corredati da una valutazione della qualità di vita dei pazienti (ad es. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18) (**Livello di evidenza I\***).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | Nei pazienti con carcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea con malattia metastatica ed in buon performance status è raccomandato un trattamento chemioterapico sistemico. | <b>Positiva forte</b>               |

#### 6.3.1 Monochemioterapia

Nella malattia metastatica, la monochemioterapia fornisce risposte di modesta entità, breve durata e consente sopravvivenze ~ 7-8 mesi.

Tra i vari agenti utilizzati, il cisplatino rimane uno degli agenti chemioterapici più efficace: risposte obiettive ~ 25% (Leichman 1991<sup>248</sup>).

Docetaxel (Muro 2004<sup>249</sup>), paclitaxel (Kelsen 1994<sup>250</sup>, Ilson 2007<sup>251</sup>), irinotecan (Muhr-Wilkenshoff 2003<sup>252</sup>) ed etoposide in monoterapia si equivalgono: risposte obiettive ~ 20-25% e sopravvivenza ~ 8-10 mesi (**Livello di evidenza 2\***).

Da una recente analisi retrospettiva sembrerebbe che paclitaxel sia meglio tollerato di docetaxel in pazienti pretrattati con platino (Mizota 2011<sup>253</sup>).

Risposte obiettive ~ 20% si ottengono con somministrazione in monoterapia di fluorouracile, bleomicina, vindesina e vinorelbina; quest'ultima, attiva nell'istotipo squamoso con risultati equivalenti in pazienti pretrattati e non pretrattati (Bidoli 2001<sup>254</sup>), sembrerebbe avere scarsa attività antitumorale nell'adenocarcinoma gastroesofageo (Kulke 2006<sup>255</sup>).

Nel trattamento dei carcinomi gastroesofagei, capecitabina (Ajani 2006<sup>256</sup>, Saif 2008<sup>257</sup>) è una possibile alternativa al fluorouracile con il vantaggio di una significativa riduzione dei rischi di complicanze tossiche. Non sono segnalati studi con risposte consistenti per gemcitabina (Sandler 2000<sup>258</sup>), carboplatino e topotecan (Macdonald 2000<sup>259</sup>).

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>B</b>                         | In fase metastatica, il trattamento con monochemioterapia rappresenta una possibile opzione terapeutica nei pazienti non in grado di tollerare un programma di polichemioterapia. | <b>Positiva forte</b>               |

### 6.3.2 Polichemioterapia

Ecludendo l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, di cui verrà detto più avanti, non esistono dati che indichino schemi polichemioterapici più efficaci rispetto ad altri. Le associazioni a base di cisplatino sono quelle che sembrano garantire una maggiore attività:

- doppietta con cisplatino e fluorouracile: OR ~ 20-50% (Ajani 1994<sup>260</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**)
- doppiette con cisplatino e vinorelbina (Conroy 2002<sup>261</sup>) o irinotecan (Ajani 2002<sup>262</sup>) o capecitabina (Lee 2008<sup>263</sup>): OR ~ 35-45% e sopravvivenza ~ 10 mesi indipendentemente dalla combinazione impiegata, senza differenze tra carcinoma squamoso e adenocarcinoma
- triplete a base di cisplatino (3° farmaco quasi sempre fluorouracile): OR ~ 35-45% e dati in sopravvivenza ~ 10-15 mesi (Polee 2001<sup>264</sup>, Lorenzen 2007<sup>265</sup>)
- doppiette con docetaxel e cis-platino o con fluoropirimidine. OR ~ 20-45%, sia in schedula settimanale che trisettimanale, sopravvivenze ~ 8-10 mesi (Lordick 2003<sup>266</sup>, Giordano 2006<sup>267</sup>, Kim 2008<sup>268</sup>)
- doppietta di paclitaxel con cisplatino o carboplatino (Ilson 2000<sup>269</sup>, El-Rayes 2004<sup>270</sup>)

Per ciò che concerne l'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea avanzato, il trattamento è sostanzialmente assimilabile a quello della neoplasia gastrica; infatti, studi più recenti di fase III orientati allo studio del tumore gastrico hanno previsto anche l'arruolamento di questo sottogruppo con percentuale variabile da studio a studio:

- triplete con taxani: docetaxel in combinazione con cisplatino e fluorouracile (DCF) è stato valutato in uno studio multicentrico di fase III includente prevalentemente adenocarcinoma gastrico e nel 19-25% dei casi adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea (Van Cutsem 2006<sup>271</sup>); lo studio ha messo a confronto lo schema DCF con la doppietta cisplatino e fluorouracile dimostrando come l'aggiunta di docetaxel consenta un vantaggio significativo in termini di tempo alla progressione, risposte obiettive e sopravvivenza (a 2 anni: 18% vs 9%) anche se a prezzo di un incremento della tossicità midollare; variazioni nello schema DCF sembrerebbero rendere tale associazione meglio tollerabile senza ridurre l'attività (Al-Batran 2008<sup>272</sup>, Tebbutt 2010<sup>273</sup>)
- irinotecan in associazione a fluoropirimidine sembra attivo in prima linea nell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea con efficacia complessivamente non inferiore a cisplatino e fluorouracile, prospettando un suo impiego in pazienti con controindicazioni all'uso di cisplatino (Dank 2008<sup>274</sup>)
- oxaliplatino in associazione a fluorouracile e RT (Khushalani 2002<sup>275</sup>) ha mostrato elevate percentuali di risposta e incoraggianti sopravvivenze, ma nel lavoro non sono stati separati pazienti metastatici da quelli con malattia più limitata
- lo studio NCCTG (Jatoi 2006<sup>276</sup>) ha testato l'attività di oxaliplatino con capecitabina nell'adenocarcinoma metastatico dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, definendo le dosi dei singoli agenti per un migliore profilo di tollerabilità
- lo studio REAL-2 (Cunningham 2008<sup>277</sup>) ha valutato in un trial a 4 bracci 2x2 fattoriale, l'efficacia di capecitabina vs fluorouracile e di oxaliplatino vs cisplatino (1002 pazienti): un primo con ECF classico,



un secondo con sostituzione di cisplatino con oxaliplatino (EOF), un terzo e quarto con sostituzione di fluorouracile con capecitabina (ECX e EOX): tra capecitabina e fluorouracile non sono state riscontrate differenze in termini di tossicità, risposte e sopravvivenza; oxaliplatino ha mostrato un differente profilo di tossicità in comparazione a cisplatino (minor incidenza di neutropenia, alopecia, tossicità renale, maggior neuropatia periferica e tossicità gastroenterica), con efficacia simile, e tra i bracci di randomizzazione si è evidenziato un vantaggio di EOX vs ECF in termini di risposte e sopravvivenza a 1 anno (46.8% vs 37.7%) (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**)

- uno studio del gruppo tedesco AIO (*Al-Batran 2008*<sup>278</sup>) ha confrontato la combinazione fluorouracile, acido folinico, oxaliplatino (FLO) vs fluorouracile, acido folinico, cisplatino (FLP) nel carcinoma gastroesofageo metastatico riscontrando un vantaggio per lo schema FLO in termini di minor tossicità e un trend favorevole in sopravvivenza libera da progressione (5.8 vs 3.9 mesi) ma senza differenze significative in sopravvivenza globale (10.7 vs 8.8 mesi); il beneficio di FLO diviene statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti ≥65 anni per risposta obiettiva (41.3% vs 16.7%), tempo a progressione, sopravvivenza libera da progressione di malattia (6.0 vs 3.1 mesi) e sopravvivenza globale (13.9 vs 7.2 mesi)

La polichemioterapia sembra pertanto offrire maggiori risposte obiettive rispetto alla monochemioterapia, senza essere in grado di offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza.

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                      | La combinazione cisplatino o suoi derivati in associazione a fluorouracile rappresenta lo schema terapeutico di riferimento per entrambi gli istotipi, squamoso e adenocarcinoma.  | <b>Positiva forte</b>               |
| <b>A</b>                      | I pazienti in buon performance status con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea vanno indirizzati ad un trattamento chemioterapico a tre farmaci, aggiungendo epirubicina alla doppietta cisplatino e fluorouracile. | <b>Positiva forte</b>               |

| Qualità globale delle evidenze GRADE | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>BASSA</b>                         | <p>I pazienti in buon performance status con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea vanno indirizzati ad un trattamento chemioterapico a tre farmaci, aggiungendo epirubicina alla doppietta cisplatino e fluoro uracile</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa “l’efficacia della combinazione DCF”, la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo).</i></p> | <b>Positiva debole</b>              |

Si stima che il 40% dei pazienti in cui vi è fallimento alla prima linea di chemioterapia possa essere candidabile ad ulteriore trattamento chemioterapico (*Chau 2004*<sup>279</sup>).

Non vi sono però dati sufficienti che supportino l’impiego routinario di una chemioterapia di seconda linea.

Una revisione di 29 trial su questo specifico argomento ha evidenziato un modesto e breve beneficio di un trattamento di II linea (principalmente ionoterapie, doppiette e targeted therapy) con tasso di risposte 0%–9%, tempo alla progressione < 4 mesi, sopravvivenza mediana 4–11 mesi, ribadendo la necessità che i pazienti vengano preferibilmente arruolati in studi clinici controllati (*Thallinger 2011*<sup>280</sup>) (**Livello di evidenza I<sup>++</sup>**).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>A</b>                      | In pazienti selezionati ed in buon performance status potrebbe essere considerata una seconda linea di trattamento, con farmaci non cross resistenti. | <b>Positiva debole</b>              |

### 6.3.3 Terapie Targeted

Nel carcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea sono stati di recente pubblicati diversi studi clinici che hanno impiegato terapie bersaglio come gli inibitori dell'EGFR tirosin-chinasi (cetuximab, erlotinib), gli anticorpi monoclonali anti-VEGF (bevacizumab) e anticorpi monoclonali con specificità per il dominio extracellulare di HER2 (trastuzumab).

Lo studio ToGA (*Bang 2010*<sup>281</sup>) è il primo studio randomizzato di fase III, prospettico, multicentrico che ha valutato trastuzumab in combinazione a cisplatino e fluorouracile o capecitabina nei pazienti HER2-positivi con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (~ 20%).

In questo sottogruppo di pazienti HER2-positivi, i risultati mostrano come trastuzumab in associazione a CT standard (cisplatino e fluorouracile) risulti superiore alla sola CT con un significativo incremento della sopravvivenza (13.8 vs 11.1 mesi) e assenza di eventi avversi inattesi (**Livello di evidenza I<sup>+</sup>**).

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                      | I pazienti con adenocarcinoma metastatico della giunzione gastroesofagea, HER2 3+ (IHC) o 2+ con amplificazione del gene HER2/neu (FISH o CIS) sono candidati a trattamento di prima linea con trastuzumab in associazione a cisplatino e fluorouracile. | <b>Positiva forte</b>               |

Diverse esperienze di fase II hanno testato tollerabilità ed efficacia dei nuovi farmaci nel trattamento della malattia avanzata, aggiungendo alla chemioterapia cetuximab (*Lorenzen 2009*<sup>282</sup>) (*Pinto 2009*<sup>283</sup>) (*Pinto 2007*<sup>284</sup>) (*Enzinger 2010*<sup>285</sup>), erlotinib (*Dragovich 2006*<sup>286</sup>) o bevacizumab (*Kelsen 2009*<sup>287</sup>), con risultati promettenti in termini di risposte terapeutiche e buon profilo di tollerabilità (**Livello di evidenza 2<sup>+</sup>**).

Allo stato attuale tali associazioni non trovano ancora un ruolo nella pratica clinica.

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>C</b>                      | Ad eccezione dell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea e al di fuori di trial clinici, i pazienti con carcinoma dell'esofago non vanno sottoposti a trattamento con agenti biologici. | <b>Negativa forte</b>               |

## 6.4 Carcinoma dell'esofago a piccole cellule

Neoplasia rara, simile al carcinoma polmonare a piccole cellule, è caratterizzata da precoce disseminazione sistemica e, senza trattamento, da rapida evoluzione.

Dal punto di vista morfologico è identico alla controparte bronchiale con piccole cellule rotonde con scarso citoplasma, nucleo denso e granulare ed evidenza immunoistochimica e ultrastrutturale di differenziazione neuroendocrina (*Craig 1995*<sup>288</sup>).

Il trattamento rimane controverso, con indicazioni talora a sola chirurgia, sola radioterapia, sola chemioterapia, o chirurgia seguita da chemioterapia.

La mediana di sopravvivenza varia da settimane per pazienti non trattati, a 6-12 mesi per pazienti che ricevono qualche forma di trattamento.

La casistica più consistente è stata pubblicata dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York (*Brenner 2004*<sup>289</sup>) (**Livello di evidenza 3**): 544 casi di carcinoma a piccole cellule del tratto gastroenterico, 290 dei quali (53.3%) a localizzazione esofagea; il dato indica che l'esofago è la sede di insorgenza più frequente del canale alimentare per questa forma istologica e il suo riscontro è meno inusuale di quanto ci si possa attendere.

Come la controparte polmonare, sono spesso presenti secrezioni ormonali con presenza di sindromi paraneoplastiche; la più frequente è la produzione di ormone antidiuretico, ma sono descritte anche produzioni di VIP (peptide vasoattivo intestinale), calcitonina, serotonina, ACTH e paratormone.

In oltre la metà dei casi, alla diagnosi sono già presenti metastasi a distanza e gli organi più facilmente coinvolti sono: fegato, linfonodi, osso, midollo osseo, polmone, encefalo e cute.

Nella stadiazione è indicato l'uso di PET/TC e la valutazione dell'encefalo con RM o TC con contrasto.

Non sono riportati casi di lungo sopravvissuti in presenza di malattia sistemica.

In presenza di malattia localizzata, il trattamento fondamentale rimane la chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide o cisplatino e fluorouracile, più o meno associati a radioterapia.

La chirurgia può trovare indicazione nel controllo della malattia residua sull'esofago nei casi in cui si ottiene una remissione clinica completa radiologica, essendo inusuale la remissione completa patologica (*Pantvaitya 2002*<sup>290</sup>).

Nei pazienti che non ottengono una remissione, la chirurgia non offre vantaggio.

La chemioterapia dovrebbe essere effettuata, se tollerabile, per almeno n. 5-6 cicli.

Non vi sono indicazioni sul ruolo della profilassi encefalica radioterapica nei pazienti radicalmente operati, ma adottare lo stesso atteggiamento che si adotta nel carcinoma a piccole cellule del polmone può essere condivisibile.

| Grado di raccomandazione<br>SIGN | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>D</b>                         | Nei pazienti con carcinoma a piccole cellule dell'esofago viene raccomandato un trattamento chemioterapico sistemico, in analogia a quanto indicato nel carcinoma a piccole cellule del polmone. | <b>Positiva forte</b>               |

## 7. Follow-Up

Malgrado sia opinione comune che un regolare follow-up possa giocare un ruolo fondamentale nell'individuare precocemente la ricaduta locale o a distanza, ad oggi mancano studi randomizzati controllati nel carcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea che possano indicare il follow-up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento CT/RT definitivo.

Ad eccezione dei pazienti che possono essere candidati a chirurgia di salvataggio dopo CT/RT definitiva, non vi è evidenza che un regolare follow-up possa influenzare la sopravvivenza.

Linee Guida per il trattamento dei tumori dell'esofago (*SIGN 2006* <sup>291</sup>, *ESMO 2010* <sup>292</sup>, *NCCN 2011* <sup>293</sup>) riportano la mancanza di significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti utilizzando un regolare follow-up di *imaging*, e propongono che il follow-up clinico e strumentale sia maggiormente indirizzato al controllo della sintomatologia riferita dal paziente dall'inizio della sua comparsa, al controllo del suo stato nutrizionale e di eventuali disturbi di transito, che possono essere dovuti al precedente trattamento o ad una recidiva di malattia e che vanno indagati, se presenti, con radiografia baritata delle vie digestive superiori e con esofagogastroduodenoscopia (**Livello di evidenza 4**).

In ogni caso, il follow-up dovrebbe essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga paziente, chirurgo, oncologo medico, radioterapista e nutrizionista.

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>D</b>                      | Nella pratica clinica quotidiana è consigliabile che tutti i pazienti sottoposti a esofagectomia o chemioradioterapia esclusiva seguano un programma di controlli in follow-up.   | <b>Positiva forte</b>               |
| <b>D</b>                      | In attesa di precise indicazioni, potrebbero essere proposti controlli clinici ogni 4-6 mesi per 2 anni, quindi ogni 6-12 mesi x 3 anni, quindi annualmente.  | <b>Positiva debole</b>              |
| <b>D</b>                      | Per quanto riguarda gli esami strumentali in follow-up (principalmente endoscopia digestiva, TC) è ragionevole riservarne una maggior intensità ai pazienti sintomatici e/o ad alto rischio di ripresa locale o a distanza. | <b>Positiva debole</b>              |

## 8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

|   |                        |                        |                       |   |                |                    |
|---|------------------------|------------------------|-----------------------|---|----------------|--------------------|
| <b>QUESITO 1:</b> Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago in fase metastatica è raccomandabile in prima linea l'aggiunta di un terzo farmaco (taxano) a una chemioterapia a due farmaci (fluorouracile e cisplatino)?  |                        |                        |                       |   |                |                    |
| <b>RACCOMANDAZIONE:</b><br>Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago in fase metastatica l'aggiunta di un terzo farmaco (taxano) a una chemioterapia a due farmaci (fluorouracile e cisplatino) potrebbe essere raccomandabile in prima linea  |                        |                        |                       |   |                |                    |
| Forza della raccomandazione: <b>POSITIVA DEBOLE</b>   |                        |                        |                       |   |                |                    |
| <b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b><br>I trial presi in esame hanno incluso solo neoplasie gastriche e della giunzione gastroesofagea nella variante istologica adenocarcinoma.<br>Mancano pertanto dati relativi all'istotipo squamoso.<br>In assenza di dati certi ed in considerazione della maggiore tossicità dello schema contenente il taxano, l'impiego dei tre farmaci nel carcinoma squamoso dell'esofago non sembra ad oggi giustificato.   |                        |                        |                       |   |                |                    |
| <b>Votazione forza raccomandazione</b>  |                        |                        |                       | <b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b> |                |                    |
| <b>Positiva forte</b>   | <b>Positiva debole</b> | <b>Negativa debole</b> | <b>Negativa forte</b> | <b>Favorevole</b>                         | <b>Incerto</b> | <b>Sfavorevole</b> |
|   | 3                      | 2                      |                       |   | 4              | 1                  |
| <b>Implicazioni per le ricerche future:</b><br>Necessità di studi clinici randomizzati di confronto che includano pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago.   |                        |                        |                       |   |                |                    |
| <b>Qualità delle Evidenze</b><br><br>La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi:<br>Il sito primario del tumore dei pazienti inclusi nello studio di Van Cutsem 2006 comprendeva :22% (19% DCF vs 25% CF) giunzione esofagogastrica, 78% stomaco. Inoltre il 97% erano tumori metastatici. 90% adenocarcinoma, 8% linitis plastica. Per tali motivi la qualità globale è stata abbassata per indirectness (tutti gli outcome). Inoltre, i dati relativi all'overall survival sono affetti da imprecisione. |                        |                        |                       |   |                |                    |
| Qualità globale delle evidenze: <b>BASSA</b>  |                        |                        |                       |   |                |                    |

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

**QUESITO 2:** Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso dell'esofago (SCC) resecabile è raccomandabile l'impiego di un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso dell'esofago (SCC) resecabile l'impiego di un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante può essere raccomandabile

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Nel loro complesso, i dati risultano a favore di un trattamento combinato chemioradioterapico rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante.

Inoltre, il trattamento chemioradioterapico è in grado di indurre un numero consistente di risposte complete patologiche (pCR), ad oggi il più importante fattore prognostico favorevole a lungo termine, ed in modo particolare nei pazienti che presentano malattia localmente avanzata.

| Votazione forza raccomandazione |                 |                 |                | Votazione bilancio Beneficio/Danno |         |             |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|---------|-------------|
| Positiva forte                  | Positiva debole | Negativa debole | Negativa forte | Favorevole                         | Incerto | Sfavorevole |
| 2                               | 3               |                 |                | 5                                  |         |             |

**Implicazioni per le ricerche future:**

Studi clinici futuri dovrebbero includere moderni metodi di stadiazione per una appropriata stratificazione dei pazienti, avanzate metodiche radioterapiche e misure che definiscano anche la qualità dell'approccio chirurgico successivo alla terapia neoadiuvante.

**Qualità delle Evidenze**

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi:

i dati relativi all'overall survival si riferiscono alla meta-analisi di Sjoquist 2011 che riporta i risultati di una analisi combinata di confronti diretti e indiretti (Il confronto diretto tra gli interventi è compromesso dal confronto indiretto; per tale ragione si è deciso di abbassare la qualità per indirectness).

Inoltre, nella meta-analisi non è stata eseguita una valutazione dei possibili risk of bias degli studi inclusi, pertanto i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela.

I dati di progression-free survival sono stati estratti dagli studi di Stahl 2009 e Burmeister 2011 (unici due studi di confronto diretto). I due studi erano in aperto e nessuno dei due ha presisto una revisione indipendente delle progressioni e/o risposte al trattamento (possibile detection e/o performance bias). Inoltre lo studio di Burmeister 2011 è stato interrotto per scarso arruolamento di pazienti; questo potrebbe aver ridotto la potenza dello studio. Lo stesso vale per il tasso di reseziioni radicali.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

## 9. Bibliografia

- 1 Bonavina L, Loporini AGL, Zucali R: “*Verso le Linee Guida nel Trattamento dei Tumori dell’Esofago*”. Ed. EDRA, 2007
- 2 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF, et al: “*Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*”. J Clin Oncol 2006; 24 (14): 2137-2150
- 3 American Cancer Society: “*Cancer Facts & Figures 2010*”. Atlanta: American Cancer Society; 2010
- 4 Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al: “*Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis*”. Ann Oncol 2008; 19: 631-640
- 5 Brown LM, Devesa SS, Chow WH: “*Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white americans by sex, stage and age*”. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1184-1187
- 6 Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, et al: “*Demographik variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males*”. Cancer 2001; 92: 549-555
- 7 <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- 8 <http://www.registrotumoriveneto.it/registro/survival/>
- 9 Blot WJ: “*Alcohol and cancer*”. Cancer Res 1992; 52: 2119s-2123s
- 10 Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, et al: “*Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women*”. Int J Cancer 1999; 82: 657
- 11 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al: “*Nutrition intervention trials in Lixian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population*”. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483-1492
- 12 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al: “*Population attributable risks of esophageal and gastric cancer*”. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (18): 1404-1413
- 13 Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al: “*A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk*”. PloS Med 2007 Dec; 4 (12): e325
- 14 Risk JM, Mills HS, Garde J, et al: “*The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene*”. Dis Esophagus 1999; 12: 173
- 15 Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al: “*Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus*”. Br J Surg 1996; 83: 1174
- 16 Peracchia A, Segalin A, Bardini R, et al: “*Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment*”. Hepatogastroenterology 1991; 38: 514-516
- 17 Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR: “*Does achalasia predispose to cancer of the esophagus?*”. Chest 1992; 102: 1013
- 18 Spechler SJ: “*Clinical Practice. Barrett’s Esophagus*”. N Engl J Med 2002; 346: 836
- 19 Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al: “*Preoperative prevalence of Barrett’s esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review*”. Gastroenterology 2002; 122: 26
- 20 Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al: “*Risk of oesophageal cancer in Barrett’s oesophagus and gastro-oesophageal reflux*”. Gut 2004; 53 (8): 1070-4
- 21 De Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al: “*Risk of malignant progression in patients with Barrett’s oesophagus: a Dutch nationwide cohort study*”. Gut 2010; 59: 1030-1036
- 22 Incarbone R, Bonavina L, Saino G, et al: “*Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett’s esophagus*”. Surg Endosc 2002; 16 (2): 263-6
- 23 Cen P, Ajani JA, Correa AM, et al: “*Adenocarcinoma of the lower esophagus with Barrett’s or without Barrett’s: differences in patients survival after preoperative chemoradiation*”. J Clin Oncol 2008; 26 (20): abstr 4524
- 24 WHO (2004), International Classification of Diseases, 10th revision, 2nd edition, WHO press
- 25 Haggitt RC: “*Barrett’s esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma*”. Hum Pathol 1994; 25: 982
- 26 Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al: “*Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction*” Lancet 1994; 344 (8936): 1533-6
- 27 Rosen N: “*The molecular basis of cellular transformation: implication for esophageal carcinogenesis*”. Semin Oncol 1994; 21: 416-424
- 28 Gupta AK, Beg MS, Komrokji R, et al: “*Esophageal cancer at the VA: does histology matter?*”. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 (S18): 15069



- 29 Whitson BA, Groth SS, Li Z, et al: "Assessment of survival from distal esophageal and gastric cardia tumors: a population-based analysis of gastroesophageal carcinomas". J Clin Oncol 2008; 26 (20): abstr 4556
- 30 Lightdale CJ: "Diagnosis of esophagogastric tumors". Endoscopy 1996; 28: 22-26
- 31 Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM, et al: "Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy". Acta Cytol 1991; 35-549
- 32 Lightdale C: "Stage for esophageal cancer I: endoscopic ultrasonography". Semin Oncol 1994; 21: 438-446
- 33 Ruol A, Castoro C, Portale G, et al: "Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery". Arch Surg 2009; 144: 247-254
- 34 Van Vliet EPM, Heijnenbroek-Kal MH, Huijck MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". Br J Cancer, 2008; 98: 547-557
- 35 Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al: "Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma". Gastrointest Endosc 2001; 53: 751-757
- 36 Puli SR, Reddy JB, Bechtold, et al: "Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review". World J Gastroenterol 2008; 14 (10): 1479-90
- 37 Sandha GS, Severin D, Postema E, et al: "Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS". Gastrointest. Endosc. 2008; 67: 402-09
- 38 Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, et al: "Dilation of malignant esophageal stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management". Gastrointest. Endosc. 2000; 51: 309-13
- 39 Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, et al: "The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography". Gastrointest Endosc 2007; 65 (3): 377-84
- 40 Faigel DO. Am Soc Clin Oncol Annual Meeting 2007; Educational Book
- 41 Van Vliet EPM, Heijnenbroek-Kal MH, Huijck MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". Br J Cancer, 2008; 98: 547-557
- 42 Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al: "Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma". Radiology 1983; 146: 433
- 43 Wu LF, Wang BZ, Feng JL, et al: "Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRN". World J Gastroenterol 2003; 9 (2): 219-24
- 44 Wong R, Malhaner R: "Esophageal cancer: a systematic review". Curr Probl Cancer 2000; 24 (6): 297-373
- 45 Riedel M, Stein HJ, Mounyam L, et al: "Extensive sampling improves preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by supracarinal esophageal cancer: a prospective study in 166 patients". Chest 2001; 119 (6): 1652-60
- 46 Enzinger PC, Mayer RJ: "Esophageal Cancer". N Engl J Med 2003; 349: 2241-2252
- 47 Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al: "Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy". Br J Cancer 1998; 78: 521
- 48 Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al: "Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer". Br J Surg 2007; 94 (12): 1515-20
- 49 Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al: "Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer". Ann Surg 2006 apr; 243 (4): 472-8
- 50 Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al: "Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial". J Clin Oncol 2003; 21: 428
- 51 Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, et al: "Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy". Cancer 2007; 109 (1): 125-34
- 52 Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al: "Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders". J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137 (3): 605-609
- 53 Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al: "PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial". Lancet Oncol 2007; 8 (9): 754-5
- 54 Lo J, Lin C, Tzen K, et al: "Assessment of early metabolic response to one-cycle chemotherapy by PET in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) treated with chemoradiotherapy (CRT) followed by surgery. A pilot study". J Clin Oncol 2008; 26 (20): abstr 15610



- 55 Wieder HA, Ott K, Lordick F, et al: "Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34 (12): 1925-32
- 56 Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al: "Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer". *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 765
- 57 Chatterton BE, Ho-Shon I, Lenzo N, et al: "Multi-centre prospective assessment of accuracy and impact on management of positron emission tomography (PET) in esophageal and gastroesophageal junction cancers (EC). Australian PET Data Collection Project". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4534
- 58 Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al: "The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133 (3): 738-45
- 59 Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". *Br J Cancer*, 2008; 98: 547-557
- 60 Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al: "Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders". *J Thorac Cardiovascular Surg* 2009; 137: 605-609
- 61 Hautzel H, Muller-Gartner H: "Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy". *J Nucl Med* 1997; 1384-1386
- 62 Bhargava P, Reich P, Alavi A, et al: "Radiation-induced esophagitis on FDG PET imaging". *Clin Nucl Med* 2003; 10: 849-850
- 63 Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al: "Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders". *J Thorac Cardiovascular Surg* 2009; 137: 605-609
- 64 Enzinger PC, Mayer RJ: "Esophageal Cancer". *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252
- 65 Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". *Br J Cancer*, 2008; 98: 547-557
- 66 Siewert JR, Stein HJ: "Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction". *Br J Surg* 85: 1457-1459
- 67 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al: "AJCC Cancer Staging Manual". 7th ed New York; Springer-Verlag, 2010
- 68 Peracchia A, Bonavina L: "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction". Ed. EDRA, Milano, 2000
- 69 Fox M, Forgacs I: "Gastro-oesophageal reflux disease". *BMJ* 2006; 332 (7533): 88-93
- 70 Michalak J, Bansal A, Sharma P: "Screening and surveillance of Barrett's esophagus". *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11 (3): 195-201
- 71 Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, et al: "Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score". *J Clin Oncol* 2006; 24 (26): 4277-4284
- 72 Kirby J: "Quality of life after oesophagectomy: the patients' perspective". *Dis Esoph* 1999; 12: 168-171
- 73 Ellis FH: "Standard resection for cancer of the esophagus and cardia". *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 279-294
- 74 Bonavina L, Bona D, Binyom P, Peracchia A: "A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma". *J Surg Res* 2004; 117: 52-57
- 75 Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700
- 76 Baisi A, Bonavina L, Peracchia A: "Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus". *Arch Surg* 1999; 132: 140-143
- 77 Bonavina L, Incarbone R, Bona D, Peracchia A: "Esophagectomy via laparoscopy and transmediastinal endodissection". *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2004; 14: 13-16
- 78 DeMeester T: "Esophageal carcinoma: current controversies". *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 217-233
- 79 Peracchia A, Rosati R, Bonavina L, et al: "Recent advances in disease of esophagus". Monduzzi Ed, Bologna 1995
- 80 Bonavina L, Incarbone R, Saino G, Clesi P, Peracchia A: "Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients". *Dis Esoph* 2003; 16: 22-25
- 81 Van Lanschot JJ, Hulscher JB, Buskens CJ, et al: "Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy". *Cancer* 2001; 91: 1547-8
- 82 Birkemeyer J, Stukel T, Siewers A, et al: "Surgeon volume and operative mortality in the United States". *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-27
- 83 Low DE, Kunz S, Schembre D, et al: "Esophagectomy – it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer". *J Gastrointest Surg* 2007; 11 (11): 1395-402
- 84 Rindani RB, Hugh TJ, Roche J, et al: "Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference?". *Aust N Z J Surg* 1999 Mar; 69 (3): 187-94
- 85 Hulscher J, Van Sandick J, De Boer A, et al: "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus". *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-69

- 86 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al: "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial". *Ann Surg* 2007; 246 (6): 992-1000
- 87 Peracchia A, Bonavina L, Ruol A, Stein H: "Esophageal cancer: a European perspective". *Recent Results in Cancer Research* 2000; vol. 155: 119-122
- 88 Lerut T, Coosemans W, Dekker G, et al: "Surgical techniques". *J Surg Oncol* 2005 Dec; 92 (3): 218-29
- 89 Altorki NK, Girardi L, Skinner DB, et al: "En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 948-955
- 90 Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, et al: "Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer". *J Am Coll Surg* 1998; 186: 306-312
- 91 Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al: "Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer". *Cancer* 2008; 112 (6): 1239-46
- 92 Groth SS, Whitson BA, Li Z, et al: "Determination of the ideal number of lymph nodes to examine to optimize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the surveillance epidemiology and end results database". *ASCO Annual Meeting* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4528
- 93 Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700
- 94 Bonavina L, Bona D, Luporini AGL, Navoni N, Zucali R: "Surgery for esophageal carcinoma and the role of neoadjuvant therapy". *Acta Bio Medica* 2003; 74 (suppl. 2): 15-20
- 95 Smithers BM, Gotley DC, Martin I, et al: "Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy". *Ann Surg* 2007; 245 (2): 232-40
- 96 Conio M, Repici A, Cestari R, et al: "Endoscopic Mucosal Resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an italian experience". *World J Gastroenterol* 2005; 14: 6650-6655
- 97 Ell C, May A, Pech O, et al: "Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)". *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3-10
- 98 Pech O, May A, Gossner L, et al: "Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia". *Endoscopy* 2007; 39: 30-35
- 99 Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al: "Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group)". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 579-583
- 100 Ku GY, Ilson DH: "Preoperative therapy in esophageal cancer". *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6 (5): 371-9
- 101 Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ, et al: "A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer". *Am J Surg* 2002; 183: 274-279
- 102 Thirion PG, Michiels S, Tierney J: "Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4512
- 103 GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al: "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis". *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-34
- 104 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al: "Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis". *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92
- 105 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: "Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer". *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984
- 106 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al: "Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3719-25
- 107 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: "Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial". *Lancet* 2002; 359: 1727-1733
- 108 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al: "Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067
- 109 Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al: "Final results of a randomized preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial". *J Clin Oncol* 2007; *Proc ASCO*, 25 (18S): abstr 4510

- 110 Safa MM, Beg MS, Atiq M, et al: "Esophageal squamous cell carcinoma in the VA population: what is the optimal treatment modality?". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (S18): 15042
- 111 Hammoud ZT, Kesler KA, Ferguson MK, et al: "Survival outcomes of resected patients who demonstrate a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer". *Dis Esophagus* 2006; 16: 69-72
- 112 Donahue JM, Nichols FC, Liz N, et al: "Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival". *Ann Thorac Surg* 2009; 87 (2): 392-398
- 113 Van Meerten E, Van der Gaast A, Tilanus HW, et al: "Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience". *J Surg Oncol* 2009; 100 (1): 32-37
- 114 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al: "A comparison multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma". *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467
- 115 Tepper J, Krasna MJ, Niedwiecki D, et al: "Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781". *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1086-92
- 116 Cao XF, He XT, Ji L, et al: "Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Dis Esophagus* 2009; 22 (6): 477-81
- 117 Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer". *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84
- 118 Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al: "Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus". *N Engl J Med* 1997; 337: 161-167
- 119 Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, et al: "Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial". *Lancet Oncol* 2005; 6 (9): 659-668
- 120 Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al: "Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901". *J Clin Oncol* 2010; ASCO meeting abstracts 28: 4005
- 121 Urschel JD, Vasan H: "A meta-analysis of randomized trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer". *Am J Surg* 2003; 185: 538-543
- 122 Fiorica F et al: "Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis". *Gut* 2004; 53 (7): 925-930
- 123 Munro AJ: "Oesophageal cancer: a view over overviews". *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
- 124 Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, et al: "Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response". *Radiother & Oncol* 2006; 78 (3): 236-244
- 125 Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, et al: "Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis". *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (4): 1257-64
- 126 Gebisi V, Burmeister B, Smithers BM, et al: "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis". *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-34
- 127 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al: "Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis". *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92
- 128 Wang DB, Zhang X, Han HL, et al: "Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis". *Dig Dis Sci* 2012; DOI 10.1007/s10620-012-2263-8; in press
- 129 Courrech Staal EFW, Aleman BMP, Boot H, et al: "Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer". *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1482-1496
- 130 Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al: "Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER-Medicare Cohort". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (2): 482-9
- 131 Luu TD, Gaur P, Force SD, et al: "Neoadjuvant chemoradiation versus chemotherapy for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer". *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (4): 1217-23
- 132 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al: "Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction". *J Clin Oncol* 2009; 27 (6): 851-856
- 133 Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al: "Improved long-term outcome with Chemoradiotherapy Strategies in Esophageal Cancer". *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 892-899

- 134 Ruol A, Portale G, Castoro C, et al: "Effects of neoadjuvant therapy on perioperative morbidity in elderly patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer". *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (11): 3243-50
- 135 Cao XF, He XT, Ji L, et al: "Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Dis Esophagus* 2009; 22 (6): 477-81
- 136 Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al: "Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after complete pathologic response". *Cancer* 2005; 104: 2365-72
- 137 Stahl M et al: "Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer". *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 67-72
- 138 Swisher SG, Hofstetter W, Wu TT, et al: "Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT)". *Ann Surg.* 2005; 241 (5): 810-817
- 139 Scheer RV, Fachiris A, Johnstone PAS: "Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer". *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; in press
- 140 Berger AC et al: "Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival". *J Clin Oncol* 2005; 19: 4330-4337
- 141 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: "Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". *J Clin Oncol* 2005; Jan 20; 24 (3): 531
- 142 Stahl M, Wilke H, Lehmann, et al: "Long-term results of a phase II study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4530
- 143 Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: "Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102". *J Clin Oncol* 2007; April 1; 25 (10): 1160-1168
- 144 Bonnetain F, Bouchè O, Michel P, et al: "A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer". *Ann Oncol* 2006, 17: 827-34
- 145 Avery KN, Metcalfe C, Barham CP, et al: "Quality of life during potentially curative treatment for locally advanced oesophageal cancer". *Br J Surg* 2007; 94 (11): 1369-76
- 146 Bidoli P, Bajetta E, Stani SC, et al: "Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in squamous cell cancer of the esophagus". *Cancer* 2002; 94 (2): 352-361
- 147 Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, et al: "Chemoradiation therapy with or without salvage surgery for early squamous cell carcinoma of the hypopharynx". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (3): 680-683
- 148 Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al: "Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175-183
- 149 Smithers BM, Cullinan M, Thomas JM, et al: "Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy". *Dis Esophagus* 2007; 20 (6): 471-7
- 150 Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, et al: "Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy". *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55 (11): 461-4
- 151 Kelsey CR, Chino JP, Willett CG, et al: "Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (3): 770-6
- 152 Jatoi A, Martenson JA, Foster NR, et al: "Paclitaxel, carboplatin, 5-fluorouracil, and radiation for locally advanced esophageal cancer: phase II results of preliminary pharmacologic and molecular efforts to mitigate toxicity and predict outcomes: North Central Cancer Treatment Group (N0044)". *Am J Clin Oncol* 2007; 30 (5): 507-13
- 153 Schuller JC, Balmer-Majno S, Mingrone W, et al: "Preoperative induction chemotherapy with docetaxel-cisplatin followed by concurrent docetaxel-cisplatin and radiation therapy (RT) in patients with locally advanced esophageal cancer: final results of the multicenter phase II trial SAKK 75/02". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4550
- 154 Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer". *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84
- 155 O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, et al: "Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma". *Cancer J* 2007, 13 (2): 119-124

- 156 Koussis H, Scola A, Bergamo F, et al: "Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status". *Anticancer Res* 2008; 28 (2B): 1383-8
- 157 Kleinberg L, Powell ME, Forastiere AA, et al: "Survival outcome of E1201: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4532
- 158 Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: "Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study". *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-284
- 159 Berger B, Belka C: "Evidence-based radiation oncology: oesophagus". *Rad & Oncol* 2009; 92: 276-290
- 160 Yang GY, Mc Closky SA, Khushalani NI, et al: "Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers". *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3 (2-S1): S6-S10
- 161 Fok M, Sham JST, Choy D, Cheng SWK, Wong J: "Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study". *Surgery* 1993; 113: 138-147
- 162 Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL: "Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial". *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 123-130
- 163 Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, Miao YJ, Wang M, Yin WB, Gu XZ, Zhang de C, Zhang RG, Wang LJ: "Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients". *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (2): 331-336
- 164 Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, et al: "Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study". *World J Surg* 1995; 19: 444-449
- 165 Chen G, Wang Z, Liu XY, et al: "Adjuvant radiotherapy after modified Ivor-Lewis esophagectomy: can it prevent lymph node recurrence of the mid-thoracic esophageal carcinoma?". *Ann Thorac Surg* 2009; 87 (6): 1697-702
- 166 Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al: "5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research". *Ann Surg* 1996; 223: 127-33
- 167 Ando N, Lizuka T, Kakegawa T, et al: "A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 205-9
- 168 Ando N, Lizuka T, Ide H, et al: "Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study - JCOG 9204". *J Clin Oncol* 2003; 21 (24): 4592-6
- 169 Jani AB, Connell PP, Vesich VJ, et al: "Analysis of the role of adjuvant chemotherapy for invasive carcinoma of the esophagus". *Am J Clin Oncol* 2000 Dec; 23 (6): 554-8
- 170 Heroor A, Fujita H, Sueyoshi S, et al: "Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: who benefits? A retrospective study". *Dig Surg*. 2003; 20(3): 229-35; discussion 236-7
- 171 Ando N, Kato H, Shinoda M, et al: "A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907)". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4510
- 172 Cunningham D, Allum WH, Stenning Sp, et al: "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer". *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 11-20
- 173 Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al: "Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial". *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1715-1721
- 174 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction". *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730
- 175 Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, et al: "Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT 0116 (SWOG 9008)". *J Clin Oncol* 2009; 27 (15): abstr 4515
- 176 Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, et al: "The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma". *Cancer* 2001; 91: 2423-2430
- 177 Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al: "Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1590-1596



- 178 Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al: "Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor-prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction". *J Thorac Surg* 2009; 4: 1264-1269
- 179 Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al: "Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial". *Eur J Surg Oncology* 2003 Sep; 29 (7): 580-7
- 180 Crehange G, Peignaux K, Bosset M, et al: "Exclusive chemoradiotherapy for patients with medically inoperable early-stage oesophageal cancer". *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19 (8): 632-3
- 181 Di Fiore F, Lecleire S, Rigal O, et al: "Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma". *World J Gastroenterol* 2006; 12 (26): 4185-90
- 182 Hancock SL, Glatstein E: "Radiation therapy of esophageal cancer". *Semin Oncol* 1984; 11:144
- 183 Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, et al: "Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy". *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55 (11): 461-4; discussion 464-5
- 184 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: "Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus". *N Eng J Med* 1992; 326: 1593-1598
- 185 al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: "Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an Intergroup study". *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-284
- 186 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al: "Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). RTOG". *Jama* 1999; 281 (17): 1623-7
- 187 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al: "INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy". *J Clin Oncol* 2004; 22: 45-52
- 188 Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L and the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: "Combined modality radiotherapy and chemotherapy in the non-surgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 930-42
- 189 Munro AJ: "Oesophageal cancer: a view over overviews". *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
- 190 Ajani JA, Winter K, Komaki R, et al: "Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113". *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4551-6
- 191 Araujo CM, Sohuami L, Gil RA: "A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus". *Cancer* 1991; 67: 2258-61
- 192 Roussel A, Haegele P, Paillot B: "Results of the EORTC-NCIC phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer". *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 199
- 193 Slabber CF, Nel JS, Schoeman L: "A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-Fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus". *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 462-5
- 194 Meerten EV, van Rij C, Tessaiera ME, et al: "Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: a phase II study". *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): abstr e14508
- 195 Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al: "Cisplatin/irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer". *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 346-352
- 196 Conroy T, Yataghene Y, Etienne PL, et al: "Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer". *Br J Cancer* 2010; 103: 1349-1355
- 197 Gwynne S, Hurt C, Evans M, et al: "Definitive chemoradiation for oesophageal cancer – a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer". *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 182-188
- 198 Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al: "A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 92-07): final report". *Cancer* 2000 Mar; 88 (5): 988-95
- 199 Ishikura S, Nikei K, Ohtsu A, et al: "Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus". *J Clin Oncol* 2003; 21: 2697-702
- 200 Takahari D, Kato K, Hamaguchi T, et al: "Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for stage II, III (non-T4) squamous cell carcinoma of the esophagus". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 103
- 201 Wang S, Liao Z, Wei X, et al: "Association between systemic chemotherapy before chemoradiation and increased risk of treatment-related pneumonitis in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy". *J Thor Oncol* 2008; 3 (3): 277-82

- 202 Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, et al: "Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer". Br J Cancer 2008; 99 (10): 1586-92
- 203 Moloney M, Mortarty M, Daly L: "Controlled studies of nutritional intake in patients with malignant disease undergoing treatment". Hum Nutr Appl Nutr 1983; 37A: 30-35
- 204 Arnold C, Richter MP: "The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16 (6): 1595-1599
- 205 Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Saddah S: "Impact of the nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumour treated with irradiation". Nutrition 1992; 18: 13-18
- 206 Isenring EA, Capra S, Bauer JD: "Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area". Br J Cancer 2004; 91 (3): 447-452
- 207 Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM et al: "Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy". Head Neck 2005; 27: 669-668
- 208 Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al: "Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival". Tumori 1998; 84 (6): 681-686
- 209 Marcy PY, Magne' N, Bensadoun RJ, et al: "Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy". Supp Care Cancer 2000; 8: 410-413
- 210 Jenkinson AD, Lim J, Agrawal N, et al: "Laparoscopic feeding jejunostomy in esophagogastric cancer". Surg Endosc 2007, 21: 299-302
- 211 Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al: "Nutrition support improves outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer". Clin Oncol (Royal Coll Radiol) 2005; 17: 639-645
- 212 Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al: "Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients". Ann Surg 1995; 221 (4): 327-338
- 213 Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al: "Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck". Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 871-875
- 214 Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA et al: "Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?" Cancer 2001; 91: 1785-1790
- 215 Baigrie RJ, Devitt PG, Watkin DS: "Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric surgery: a prospective randomized comparison". Aust N Z J Surg 1996; 66: 668-670
- 216 Reynolds JV, Kanwar S, Welsch FKS, et al: "Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?" JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997; 21: 196-201
- 217 Page RD, Oo AY, Russell GN, et al: "Intravenous hydration versus nasojejunal enteral feeding after esophagectomy: a randomised study". Eur J Cardiothor Surg 2002; 22: 666-672
- 218 Van Bokhorst De-Van Der Schurer MAE, Quak JJ, et al: "Effect of perioperative nutrition with and without arginine supplementation on nutritional status, immune function, postoperative morbidity and survival in severely malnourished head and neck cancer patients". Am J Clin Nutr 2001; 73: 323-332
- 219 Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, et al: "Randomised clinical trial on the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on the metabolic and immunologic status of patients undergoing esophagectomy". World J Surg 2007; 31: 2150-2157
- 220 Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, et al: "Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial". Ann Surg 2009; 249 (3): 355-63
- 221 Altman DG, Bland JM: "Absence of evidence is not evidence of absence". BMJ 1995; 311: 485
- 222 Weinmann A, Braga M, Haranyi L, et al: "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation". Clin Nutr 2006; 25: 224-244
- 223 Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, et al: "Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support". Clin Nutr 2007; 26: 698-709
- 224 Braga A, Ljungqvist O, Soeters PB, et al: "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery". Clin Nutr 2009; 378-386
- 225 Bozzetti F: "Nutritional support in patients with oesophageal cancer". Support Care Cancer 2009; in press
- 226 Wehrmann U, Saeger HD: "Chirurgische Nachuntersuchung und Endoskopie". Chirurg 2002; 73: 23-31
- 227 Moses FM, Peura DA, Wong RK, et al: "Palliative dilation of esophageal carcinoma". Gastrointest Endosc 1985; 31: 61

- 228 Lundell L, Leth R, Lind T, et al: "Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction". Acta Chir Scand 1989; 155: 179
- 229 Burke MJ, et al: "Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death". Gastrointest Endosc 1996; 43 (1): 29-32
- 230 Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al: "Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study". Gut 2002; 50 (2): 224-7
- 231 Akhtar K, Byrne JP, Bancewicz J, Attwood SE: "Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach". Surg Endosc. 2000, 14: 1127-30
- 232 Little VR, Luketich JD, Christie NA, et al: "Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients". Ann Thorac Surg 2003; 76 (5): 1687-93
- 233 Yano T, Muto M, Minashi K, et al: "Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer". Gastrointestinal Endoscopy 2005 Jul; 52: 31-6
- 234 Overholt BF, Wang KK, Burdick S, et al: "Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia". Gastrointestinal Endoscopy 2007; 66 (3): 460-468
- 235 Lowe AS, Sheridan MB: "Esophageal stenting". Seminars in Interventional Radiology. 2004, 21: 157-166
- 236 Segalin A, Bonavina L, Carazzone A, et al: "Improving results of esophageal stenting: a study on 160 consecutive unselected patients". Endoscopy 1997; 29: 701
- 237 Ross WA, et al: "Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas". Gastrointest Endosc 2007; 65 (1): 70-76
- 238 Sumiyoshi T, Gotoda T, Muro K, et al: "Morbidity and mortality after self-expandable metallic stent placement in patients with progressive or recurrent esophageal cancer after chemoradiotherapy". Gastrointest Endosc 2003; 57: 882
- 239 Turrisi At, Hawes RH, Redmond C, et al: "Palliation with stent (S) or radiation therapy (RT) 20Gy in 5 fractions intervention for esophageal (SORTIE) cancer dysphagia: a multicenter trial for T-4, N-any, M +/- squamous or adenocarcinoma of the esophagus. A randomized trial relief from dysphagia and quality of life (QOL) analysis". Proc ASCO 2002; 21: 138a
- 240 Gaspar LE, Quian C, Kocha WI, et al: "A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 593-599
- 241 Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al: "Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial". Lancet 2004; 364 (9444): 1497-504
- 242 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: "Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". J Clin Oncol 2005; Jan 20; 24 (3): 531
- 243 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009
- 244 Wong SK, Chiu PW, Leung SF, et al: "Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study". Ann Surg Oncol 2008; 15 (2): 576-82
- 245 Crehan G, Bonnetain F, Seng S, et al: "Impact of radiation (RT) regimen on palliative procedures (PP) for patients with resectable locally advanced esophageal cancer treated with exclusive chemoradiation (CRT) or preoperative chemoradiation (CRT+S): results from a phase III trial of the F&#233;#233;". Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 (18S): 4531
- 246 Chau I, Starling N, Cunningham D, et al: "Does histology influence outcome in advanced oesophagogastric (OG) cancer? Individual patient data from 1.680 patients on three randomised controlled trials (RCT)". Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 (18S): 15001
- 247 Homs MY, van der Gaast A, Siersema PD, et al: "Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction". Cochrane Database of Systematic Review 2006; Issue 4 art CD004063
- 248 Leichman L, Berry BT: "Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer". Semin Oncol 1991; 18: 64-72
- 249 Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al: "A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer". Ann Oncol. 2004 Jun;15 (6): 955-9
- 250 Kelsen D, Ajani J, Ilson D, et al: "A phase II trial of paclitaxel (Taxol) in advanced esophageal cancer: preliminary report". Semin Oncol. 1994 Oct; 21 (5 Suppl 8): 44-8
- 251 Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP: "Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer". Ann Oncol 2007; 18 (5): 898-902



- 252 Muhr-Wilkenshoff F, Hinkelbein W, Ohnesorge I, et al: "A pilot study of irinotecan (CPT-11) as single-agent therapy in patients with locally advanced or metastatic esophageal carcinoma". *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 330-334
- 253 Mizota C, Shitara K, Kondo C, et al: "A retrospective comparison of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received platinum-based chemotherapy". *Oncology* 2011; 81 (3-4): 237-42
- 254 Bidoli P, Stani C, De Candis D, et al: "Single agent chemotherapy with vinorelbine for pretreated or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus". *Tumori* 2001; 87: 299-302
- 255 Kulke MH, Muzikansky A, Clark J, et al: "A Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma". *Cancer Invest* 2006; 24 (4): 346-50
- 256 Ajani JA: "Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers". *Cancer* 2006; 107 (2): 221-231
- 257 Saif MW, Zelt S, Schulman KL: "Capecitabine in patients with gastroesophageal cancer (GEC): a claims database analysis of adverse events (AEs)". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 71
- 258 Sandler AB, Kindler HL, Einhorn LH, et al: "Phase II trial of gemcitabine in patients with previously untreated metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction". *Ann Oncol* 2000; 11: 1161
- 259 Macdonald JS, Jacobson JL, Ketchel SJ, et al: "A phase II trial of topotecan in esophageal carcinoma: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9339)". *Invest New Drugs* 2000; 18: 199
- 260 Ajani JA: "Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary". *Semin Oncol* 1994; 21: 474-482
- 261 Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al: "Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival". *Ann Oncol* 2002; 13: 721
- 262 Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al: "CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study". *Cancer* 2002; 94: 641
- 263 Lee J, Im YH, Cho EY, et al: "A phase II study of capecitabine and cisplatin (XP) as first-line chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62 (1): 77-84
- 264 Polee MB, Kok TC, Siersema PD, et al: "Phase II study of the combination cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". *Anticancer Drugs* 2001; 12: 513
- 265 Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al: "Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial". *Ann Oncol* 2007; 18 (10): 1673-9
- 266 Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al: "Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer". *Br J Cancer* 2003; 89: 630
- 267 Giordano KF, Jatoti A, Stella PJ, et al: "Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group". *Ann Oncol* 2006 apr; 17 (4): 652-6
- 268 Kim J, Song H, Do Y, et al: "A multicenter phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 15520
- 269 Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al: "A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus". *Cancer J* 2000; 6: 316
- 270 El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, et al: "A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer". *Ann Oncol* 2004; 15: 960-965
- 271 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al: "Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group". *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997
- 272 Al.Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al: "Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie". *Ann Oncol* 2008; 19: 1882-1887
- 273 Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, et al: "Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGTG ATTAX trial". *Br J Cancer* 2010; 102: 475-481
- 274 Dank M, Zaluski J, Barone C, et al: "Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction". *Ann Oncol* 2008; 19 (8): 1450-7

- 275 Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al: "Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer". J Clin Oncol. 2002 Jun 15; 20 (12): 2844-50
- 276 Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al: "Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group". Ann Oncol 2006 Jan; 17 (1): 29-34
- 277 Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer". N Engl J Med 2008; 358 (1): 36-46
- 278 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al: "Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie". J Clin Oncol 2008; 26 (9): 1435-1442
- 279 Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al: "Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer: pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data". J Clin Oncol 2004; 22: 2395-2403
- 280 Thallinger CM, Raderer M, Hejna M: "Esophageal cancer: a critical evaluation of sistemi second-line therapy". J Clin Oncol 2011; 29 (35): 4709-14
- 281 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial". Lancet 2010; 376: 687-697
- 282 Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al: "Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie". Ann Oncol 2009; 20: 1667-1673
- 283 Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al: "Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study)". Br J Cancer 2009; 101: 1261-1268
- 284 Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al: "Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study)". Ann Oncol 2007; 18: 510-517
- 285 Enzinger PC, Burtress B, Hollis D, et al: "CALGB 80403/ECOG 1206: a randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer". J Clin Oncol 2010; 28: 4006
- 286 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al: "Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127". J Clin Oncol 2006; 24: 4922-4927
- 287 Kelsen D, Jhaver M, Ilson D, et al: "Analysis of survival with modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma: results of a phase II clinical trial". J Clin Oncol 2009; 27: 4512
- 288 Craig SR, Carey FA, Walker WS, et al: "Primary small-cell cancer of the esophagus". J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 284-288
- 289 Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP: "Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a review". J Clin Oncol 2004; 22: 2730-2739
- 290 Pantvaiddya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, et al: "Small cell carcinoma of the esophagus: the Tata Memorial Hospital experience". Ann Thorac Surg 2002; 74: 1924-1927
- 291 SIGN "Management of oesophageal and gastric cancer". 2006
- 292 Stahl M, Budach W, Meyer HJ, Cervantes A: "Esophageal cancer: Cinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol 2010; 21 (S5): v46-v49
- 293 Ajani JA, Barthel JS, Bontrem DJ, et al: "Esophageal and esophagogastric junction cancers". J Natl Compr Canc Netw 2011; 9 (8): 830-87



**Allegato: Tabelle GRADE evidence profile**



**Author(s):** MC

**Date:** 2013-05-13

**Question:** Should neoadjuvant chemoradiotherapy vs neoadjuvant chemotherapy be used for resectable oesophageal carcinoma?

**Settings:**

**Bibliography:** Sjoquist KM - Lancet Oncol 2011; 12: 681-92 Stahl M - J Clin Oncol 2009; 27: 851-856 Burmeister BH - Eur J Cancer 2011; 47: 354-60

| Quality assessment  |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      | No of patients                |                               | Effect                              |  | Quality       | Importance |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--|---------------|------------|
| No of studies   | Design                          | Risk of bias                         | Inconsistency                         | Indirectness            | Imprecision            | Other considerations | Neoadjuvant chemoradiotherapy | Neoadjuvant chemotherapy      | Relative (95% CI)                   | Absolute                                     |               |            |
| Overall Survival - Sjoquist 2011 (follow-up 12-106 months)  |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      |                               |                               |                                     |  |               |            |
| 2 <sup>1</sup>  | randomised trials               | no serious risk of bias <sup>2</sup> | no serious inconsistency <sup>3</sup> | serious <sup>4</sup>    | no serious imprecision | none <sup>5</sup>    | 379/1079 (35.1%) <sup>6</sup> | 381/1141 (33.4%) <sup>6</sup> | HR 0.88 (0.76 to 1.01) <sup>7</sup> | 33 fewer per 1000 (from 68 fewer to 3 more)  | ⊕⊕⊕O MODERATE | CRITICAL   |
| Progression-free survival - Stahl 2009 (follow-up median 45.6 months; assessed with: number of progressions ) |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      |                               |                               |                                     |  |               |            |
| 1   | randomised trials               | serious <sup>8</sup>                 | no serious inconsistency              | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 14/60 (23.3%)                 | 24/59 (40.7%)                 | RR 0.57 (0.43 to 0.76) <sup>9</sup> | 17 fewer per 100 (from 10 fewer to 23 fewer) | ⊕⊕⊕O MODERATE | CRITICAL   |
| Progression-free survival - Burmeister 2011 (follow-up median 94 months)                                      |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      |                               |                               |                                     |  |               |            |
| 1   | randomised trials <sup>10</sup> | serious <sup>8</sup>                 | no serious inconsistency              | no serious indirectness | serious <sup>11</sup>  | none                 | 20/39 (51.3%) <sup>6</sup>    | 18/36 (50%) <sup>6</sup>      | HR 0.75 (0.40 to 1.41)              | 9 fewer per 100 (from 26 fewer to 12 more)   | ⊕⊕OO LOW      | CRITICAL   |
| Radical resection rate - Stahl 2009 (follow-up median 45.6 months)  |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      |                               |                               |                                     |  |               |            |
| 1   | randomised trials               | no serious risk of bias              | no serious inconsistency              | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 43/60 (71.7%)                 | 41/59 (69.5%)                 | RR 1.03 (0.82 to 1.29) <sup>9</sup> | 2 more per 100 (from 13 fewer to 20 more)    | ⊕⊕⊕⊕ HIGH     | CRITICAL   |
| Radical resection rate - Burmeister 2011 (follow-up median 94 months)   |                                 |                                      |                                       |                         |                        |                      |                               |                               |                                     |  |               |            |
| 1   | randomised trials               | no serious risk of bias              | no serious inconsistency              | no serious indirectness | serious <sup>11</sup>  | none                 | 33/39 (84.6%)                 | 29/36 (80.6%)                 | RR 1.05 (0.86 to 1.28) <sup>9</sup> | 4 more per 100 (from 11 fewer to 23 more)    | ⊕⊕⊕O MODERATE | CRITICAL   |

| Post-operative complication - Stahl 2009 (follow-up median 45.6 months; assessed with: Post-operative mortality) |                   |                       |                          |                         |                       |      |              |             |                                      |  |          |           |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------|--------------|-------------|--------------------------------------|--|----------|-----------|
| 1  | randomised trials | serious <sup>12</sup> | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious <sup>13</sup> | none | 5/49 (10.2%) | 2/52 (3.8%) | RR 2.68 (0.55 to 13.24) <sup>9</sup> | 6 more per 100 (from 2 fewer to 47 more) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | IMPORTANT |
| Quality of life - not reported   |                   |                       |                          |                         |                       |      |              |             |                                      |  |          |           |
|  |                   |                       |                          |                         |                       |      |              |             |                                      |  |          | IMPORTANT |

<sup>1</sup> Two studies included in the direct comparison. 13 studies for chemoradiotherapy and 10 studies for chemotherapy included in the indirect comparison

<sup>2</sup> We did not downgrade quality of evidence for risk of bias because it was not possible to judge. We only know what Review authors stated : "Although most of the studies did not report details of the randomisation methods, allocation concealment was not assumed to be compromised". We don't have information about the other risk of bias statements. For these reasons results should be interpreted with caution

<sup>3</sup> Although most of the weighted result came from the indirect comparison of pooled outcomes, the surgery alone arms of all the trials were assumed to be homogeneous, and although there was no statistical inconsistency between the results from the direct and indirect comparisons, this comparison might have been affected by selection bias and must be interpreted with caution.

<sup>4</sup> Direct Comparison between interventions is compromised from indirect comparison

<sup>5</sup> Only minor publication bias was noted, and sensitivity analyses suggested that unpublished results would not alter conclusions for primary resectable oesophageal cancers

<sup>6</sup> Number of events calculated indirectly

<sup>7</sup> Pooled HRs from direct and indirect comparison

<sup>8</sup> This was an open label study. There was no independent review of progression or response. we decided to downgrade the quality of evidence for this reason

<sup>9</sup> RR (95% CI) calculated from available data

<sup>10</sup> Phase II trial

<sup>11</sup> As a result of slow accrual in the last 2 years the study was ceased with 75 patients recruited from November 2000 until December 2006. This could have reduce the power of the study

<sup>12</sup> Authors stated as follow: "Because of the low total radiation dose applied, it is likely that other factors than radiation therapy contributed to postoperative mortality which appears increased compared with what should be observed after primary surgery.28 Moreover, we suggest this to be rather a result of a patient selection bias than of low center experience, because four of five deaths occurred in centers with the highest case load."

<sup>13</sup> Low number of events and patients enrolled

**Author(s):** MC. IM

**Date:** 2013-05-14

**Question:** Should Cisplatin and Fluorouracil plus Docetaxel vs Cisplatin and Fluorouracil as first line therapy be used for metastatic squamous esophageal carcinoma ?

**Settings:**

**Bibliography:** Van Cutsem E - J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):4991-7 ; Ajani JA - J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3210-6

| Quality assessment  |                   |                         |                          |                      |                        |                      | No of patients                            |  | Effect                              |   | Quality       | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|---|--|-------------------------------------|---|---------------|------------|
| No of studies   | Design            | Risk of bias            | Inconsistency            | Indirectness         | Imprecision            | Other considerations | Cisplatin and Fluorouracil plus Docetaxel | Cisplatin and Fluorouracil as first line therapy | Relative (95% CI)                   | Absolute                                  |               |            |
| Overall survival (follow-up median 23.4 months)   |                   |                         |                          |                      |                        |                      |   |  |                                     |   |               |            |
| 1   | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | serious <sup>2</sup>   | none                 | 162/221 (73.3%)                           | 172/224 (76.8%)                                  | HR 1.29 (1 to 1.6)                  | 8 more per 100 (from 0 more to 14 more)   | ⊕⊕⊕⊕ LOW      | CRITICAL   |
| Progression-free survival (follow-up median 13.6 months; assessed with: time from randomization to progression or death (WHO criteria) <sup>3</sup> ) |                   |                         |                          |                      |                        |                      |   |  |                                     |   |               |            |
| 1   | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none                 | 172/221 (77.8%) <sup>4</sup>              | 169/224 (75.4%) <sup>4</sup>                     | HR 1.47 (1.19 to 1.82)              | 12 more per 100 (from 6 more to 17 more)  | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL   |
| Quality of life (follow-up median 23.4 months; assessed with: EORTC - QLQC30 version 3 <sup>5,6</sup> )   |                   |                         |                          |                      |                        |                      |   |  |                                     |   |               |            |
| 1   | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none                 | 85/221 (38.5%)                            | 104/224 (46.4%)                                  | HR 1.45 (1.08 to 1.93)              | 13 more per 100 (from 3 more to 24 more)  | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL   |
| Neutropenia grade 3-4 (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria <sup>7</sup> )       |                   |                         |                          |                      |                        |                      |   |  |                                     |   |               |            |
| 1   | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none                 | 181/221 (81.9%)                           | 126/224 (56.3%)                                  | RR 1.38 (1.21 to 1.57) <sup>8</sup> | 21 more per 100 (from 12 more to 32 more) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | IMPORTANT  |
| Febrile Neutropenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria <sup>7,9</sup> )       |                   |                         |                          |                      |                        |                      |   |  |                                     |   |               |            |
| 1   | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none                 | 63/221 (28.5%)                            | 27/224 (12.1%)                                   | RR 2.36 (1.57 to 3.57) <sup>8</sup> | 16 more per 100 (from 7 more to 31 more)  | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | IMPORTANT  |

| Leukopenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria <sup>7</sup> )       |                   |                         |                          |                      |                        |      |                 |                 |                                      |   |               |           |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|---|---------------|-----------|
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none | 144/221 (65.2%) | 70/224 (31.3%)  | RR 2.08 (1.08 to 3.97) <sup>8</sup>  | 34 more per 100 (from 3 more to 93 more)  | ⊕⊕⊕O MODERATE | IMPORTANT |
| Anemia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria <sup>7</sup> )           |                   |                         |                          |                      |                        |      |                 |                 |                                      |   |               |           |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none | 40/221 (18.1%)  | 57/224 (25.4%)  | RR 0.71 (0.50 to 1.02) <sup>8</sup>  | 7 fewer per 100 (from 13 fewer to 1 more) | ⊕⊕⊕O MODERATE | IMPORTANT |
| Thrombocytopenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria <sup>7</sup> ) |                   |                         |                          |                      |                        |      |                 |                 |                                      |   |               |           |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none | 17/221 (7.7%)   | 30/224 (13.4%)  | RR 0.57 (0.32 to 1.003) <sup>8</sup> | 6 fewer per 100 (from 9 fewer to 0 more)  | ⊕⊕⊕O MODERATE | IMPORTANT |
| Gastrointestinal toxicity (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of canada Common Toxicity Criteria)      |                   |                         |                          |                      |                        |      |                 |                 |                                      |   |               |           |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious <sup>1</sup> | no serious imprecision | none | 108/221 (48.9%) | 106/224 (47.3%) | RR 1.03 (0.85 to 1.25) <sup>8</sup>  | 1 more per 100 (from 7 fewer to 12 more)  | ⊕⊕⊕O MODERATE | IMPORTANT |

<sup>1</sup> Primary tumor site of included patients were as follow: 22% (19% DCF arm vs 25% CF arm) esophagogastric junction, 78% gastric. 97% metastatic cancer. 90% adenocarcinoma, 8% linitis plastica

<sup>2</sup> the 95% confidence interval (or alternative estimate of precision) around the pooled or best estimate of effect includes no effect and the upper confidence limit includes

an effect that, if it were real, would represent a benefit that would outweigh the downsides

<sup>3</sup> TTP was measured from the day of random assignment to first evidence of progression or death occurring within 12 weeks of the last assessable tumor assessment

<sup>4</sup> Number of events indirectly calculated from available data

<sup>5</sup> Time to 5% definitive deterioration in global health status assessed by QLQ-C30 was the primary quality of life parameter

<sup>6</sup> QOL was assessed before random assignment, every 8 weeks (±1 week) during chemotherapy (independently of the 3-weekly or 4-weekly regimen) at the same time as tumor assessment but before informing the patient about the disease evolution and before chemotherapy infusion, every 8 weeks during the follow-up period until documented disease progression for patients who ended treatment without progression, and every 3 months thereafter until death. The questionnaire was to be completed at the center.

<sup>7</sup> Patients were assessable for hematologic toxicity if they had one or more cycles with a blood count for the given test between day 2 and the first infusion of the next cycle, and had received no prophylactic treatment during the cycle.

<sup>8</sup> Relative Risk and 95% confidence interval calculated from available data

<sup>9</sup> Possibly or probably related to study treatment and regardless of granulocyte-colony stimulating factor use