

Linee Guida AIOM 2006

Tumori dell'Esophago

Aggiornamento: dicembre 2006




Responsabile: Alberto Luporini

- **Estensori:**
 - Paolo Bidoli**
 - Luigi Bonavina**
 - Federico Bozzetti**
 - Felice Cosentino**
 - Fabrizio Lombardi**
 - Mario Mandalà**



Revisori indicati dalle Società Scientifiche:

- **Stefano Cascinu (AIOM)**
- **Domenico Genovesi (AIRO)**
- **Alberto Peracchia (AIOM)**
- **Massimo Ruggie (SIACP)**
- **Pasquale Spinelli (AIOM)**



Società invitate che non hanno risposto alla revisione delle linee guida:

- SIC

INDICE degli ARGOMENTI

Introduzione

Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni

Cenni di Epidemiologia ed Eziologia

Cenni di Istopatologia e Caratterizzazione Biologica

Valutazione dell'Estensione di Malattia

Classificazione TNM e Suddivisione in Stadi

Terapia Chirurgica

Terapia Neoadiuvante e Terapia Esclusiva alternativa alla Chirurgia

Terapia Adiuvante

Radiochemioterapia esclusiva

Terapia Nutrizionale

Terapia della Recidiva

Chemioterapia nella Malattia Metastatica

Prospettive Terapeutiche Future

Algoritmo Terapeutico Riassuntivo

Bibliografia

Introduzione

Il lavoro è stato redatto grazie al diretto coinvolgimento di un gruppo di medici specialisti ed in prima linea nel trattamento dei tumori dell'esofago, ovvero chirurghi toraco-addominali, radioterapisti oncologi, endoscopisti del tratto digestivo e oncologi medici –

Eminenti esperti del settore, in qualità di estensori del lavoro e di referees, hanno confrontato le proprie esperienze, discusso le evidenze scientifiche pubblicate in Letteratura e, in ultima analisi, sono giunti ad un elaborato comune in modo da definire Linee Guida universalmente condivise –

Il nostro intento è stato così di presentare lo stato dell'arte per la definizione del corretto trattamento dei tumori dell'esofago, neoplasie a tutt'oggi a prognosi severa –

Il tumore dell'esofago rappresenta infatti uno dei maggiori problemi sanitari nel mondo in quanto le attuali strategie terapeutiche mostrano uno scarso impatto sulla sopravvivenza di questi pazienti –

Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni

Classificazione dei Livelli di Evidenza

Livello di Evidenza Ia

prove ottenute da revisioni sistematiche o meta-analisi di studi randomizzati controllati

Livello di Evidenza Ib

prove ottenute da almeno uno studio randomizzato controllato ben condotto

Livello di Evidenza IIa

prove ottenute da almeno uno studio controllato senza randomizzazione

Livello di Evidenza IIb

prove ottenute da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale

Livello di Evidenza III

prove ottenute da studi non sperimentali ben disegnati

Livello di Evidenza IV

prove ottenute da opinioni e/o esperienze cliniche di esperti

Classificazione della Forza delle Raccomandazioni

Grado di Raccomandazione A

comportamento o intervento fortemente raccomandato

Grado di Raccomandazione B

comportamento o intervento raccomandato

Grado di Raccomandazione C

comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto

Cenni di Epidemiologia ed Eziologia

Incidenza. Il tumore dell'esofago è una neoplasia relativamente rara, rappresenta la nona neoplasia nel mondo con incidenza di 3-4 casi ogni 100.000 abitanti –

Presenta una notevole variabilità nella distribuzione geografica, con maggiore incidenza in alcuni paesi quali Cina, Iran, Porto Rico e Singapore ove la mortalità è più elevata e l'incidenza è pari a 30/100.000 abitanti; raro in Europa e negli Stati Uniti ove rappresenta l'1% di tutti i tumori maligni e la sesta causa di morte per tumore nell'uomo (1) –

In USA e in Canada il recente incremento di incidenza e mortalità per tumore dell'esofago è da correlare prevalentemente all'incrementata incidenza dell'istotipo adenocarcinoma (2) (14) –

In Italia si verificano circa 2.000 nuovi casi/anno; Trentino, Friuli Venezia Giulia, Lombardia sono le regioni con la maggior incidenza –

Sesso. Il tumore dell'esofago colpisce principalmente il sesso maschile con rapporto 3/1, i soggetti di razza nera con rapporto 4/1 e generalmente soggetti di età avanzata (dopo il 6°-7° decennio) –

Età. Tumore raro in età < 25 anni, l'incidenza aumenta progressivamente > 45-50 anni; età media di insorgenza nell'uomo e nella donna 66 anni –

Nella popolazione nera statunitense < 50 anni, il carcinoma squamoso è la seconda causa di morte dopo il cancro del polmone –

Razza. La variante squamocellulare è 6 volte più frequente nei maschi neri rispetto ai bianchi, l'adenocarcinoma 3 volte più frequente nei bianchi rispetto ai neri –

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 in particolare associato a metaplasia di Barrett –

Esiste un'incidenza relativamente alta di neoplasie primitive (cavità orale, faringe, laringe, polmoni) sincrone (1-3%) o metacrone (4-9%) associate al carcinoma esofageo per fattori di rischio comuni; possono riscontrarsi lesioni esofagee sincrone a distanza (“*skip lesions*”) fino a 8cm dal tumore primitivo per diffusione linfatica sottomucosa (3) –

Eziologia

Fattori di rischio dominanti nella Comunità Europea sono l'associazione del consumo di 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 –

Alcol. Aumenta il rischio di carcinoma squamoso dell'esofago ma non quello dell'adenocarcinoma (4) –

Tabacco. I fumatori hanno un rischio 5-10 volte maggiore rispetto ai non fumatori; il rischio è strettamente correlato al numero di sigarette consumate e agli anni complessivi di abitudine al fumo

–

Il rischio di sviluppare il carcinoma squamoso dell'esofago nei soggetti che consumano contemporaneamente bevande alcoliche e sigarette aumenta fino a 100 volte (i cancerogeni contenuti nelle bevande alcoliche e nelle sigarette possono amplificarsi a vicenda determinando un maggior numero di lesioni critiche al DNA e una riduzione della capacità riparativa dei sistemi di controllo) (5) –

Il fumo di sigaretta sarebbe il responsabile in circa 1/3 dei casi –

Fattori Genetici

Tilosi. Patologia trasmessa in maniera autosomica dominante, caratterizzata da ipercheratosi palmo-plantare e papillomi esofagei; i pazienti sviluppano nel 95% dei casi un carcinoma esofageo prima di 65 anni (6) –

Precedente patologia esofagea

Sindrome di Plummer-Vinson. Caratterizzata da esofagite, anemia ferropriva, cheilosi, coilonichia, glossite, fragilità ungueale; il 10% dei soggetti che ne è portatore sviluppa un carcinoma dell'esofago o dell'ipofaringe (7) –

Acalasia. Malattia caratterizzata da alterata motilità della muscolatura esofagea associata a mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore; il 14-16% dei soggetti affetti da acalasia sviluppa un tumore dell'esofago dopo un periodo medio di 20 anni (8) –

Lesioni da caustici. Forte correlazione tra ingestione di caustici e insorgenza di carcinoma esofageo: circa l'1-7% dei pazienti affetti da carcinoma esofageo presenta un'anamnesi di ingestione di caustici –

Il periodo di tempo che intercorre tra ingestione di caustici e insorgenza di carcinoma esofageo è 40-50 anni; la maggioranza di queste neoplasie insorge nel 1/3 medio dell'esofago –

Esofago di Barrett. L'esofagite peptica predispone all'insorgenza di una patologia, l'esofago di Barrett, caratterizzata dalla sostituzione dell'epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato che normalmente riveste l'esofago distale, con epitelio colonnare metaplasico sul quale si può sviluppare la neoplasia; si può riscontrare la presenza di uno o di tutti i seguenti tipi di epitelio colonnare: epitelio gastrico di tipo fundico, epitelio giunzionale e metaplasia intestinale(9). La displasia e il carcinoma insorgono solo in presenza di una metaplasia intestinale–

E' il singolo fattore di rischio più importante di adenocarcinoma (10) –

Numerosi studi hanno messo in evidenza l'importanza della dieta e delle carenze nutrizionali nell'insorgenza del carcinoma esofageo: assunzione di frutta e verdura, arricchimento della dieta con beta carotene, vitamina E e selenio sembrano svolgere un ruolo protettivo, un carenza stato nutrizionale sembra incrementarne il rischio (11) (12) –

Istopatologia e Caratterizzazione Biologica

Il 90% dei tumori esofagei è costituito da **carcinomi squamocellulari** e da **adenocarcinoma**; quest'ultimo rappresenta oltre l'80% dei tumori insorti su esofago di Barrett (13) –

L'incidenza del tipo istopatologico di tumore esofageo nelle diverse aree geografiche dipende da molte variabili, inclusi stile di vita, pressioni socio-economiche e fattori di sviluppo –

Il carcinoma epidermoide (a cellule squamose) è raro negli USA, è responsabile dell'1.5% di tutti i tumori e del 7% dei tumori gastrointestinali –

Il rischio di carcinoma squamocellulare dell'esofago in Europa Occidentale e Nord America può essere attribuito all'abuso di alcool e tabacco in percentuale > 90% –

Il carcinoma epidermoide è associato al papillomavirus umano, all'ingestione di soluzioni alcaline, alla sindrome di Plummer-Vinson, all'irradiazione dell'esofago, all'acalasia e al carcinoma epidermoide della testa e collo e, a livello molecolare, a diverse alterazioni, tra cui le più frequenti a carico di regolatori del ciclo cellulare, fattori di crescita, apoptosi e molecole di adesione cellulare –

L'istotipo squamoso dal punto di vista molecolare è differente dal carcinoma della giunzione esofago-gastrica, dall'adenocarcinoma del cardias e dello stomaco che presentano un *pattern* biologico completamente diverso: si possono di fatto considerare malattie completamente differenti tra loro (15) –

Una bassa espressione di COX-2 sembra correlarsi con la sopravvivenza dell'adenocarcinoma dell'esofago ma non con quella del carcinoma della giunzione gastroesofagea (16); l'espressione delle citocheratine risulta completamente differente nell'adenocarcinoma dell'esofago e del cardias –

Valutazione dell'Estensione di Malattia

Gli esami iniziali nel sospetto di una neoplasia esofagea sono l'*esofagogramma* con il doppio contrasto e l'esofagoscopia –

Lo studio radiologico mostra elevata sensibilità nelle forme tardive e bassa specificità nelle forme precoci; risulta irrinunciabile per la definizione della lesione primitiva per il trattamento radioterapico –

L'*esame endoscopico*, a differenza dell'esofagogramma, ha elevata specificità e sensibilità in entrambe le forme e permette biopsie multiple della lesione sospetta (17) –

Tutte le lesioni messe in evidenza dall'esofagoscopia devono essere sia biopsiate che valutate con brushing in quanto la valutazione cito-istologica raggiunge un'accuratezza diagnostica vicina al 100% superiore sia alla sola citologia (88%) che alla sola istologia (94%) (18) –

Utile nella valutazione della profondità parietale di invasione della neoplasia e dell'interessamento dei linfonodi regionali è l'*ecografia endoscopica* che giunge ad una accuratezza nella determinazione del T dell'85% e dell'interessamento linfonodale del 79%. (19) –

Questa tecnica permette di effettuare agoaspirati ecoguidati dei linfonodi locoregionali, la cui positività può costituire una controindicazione all'intervento chirurgico con intento radicale –

Per una corretta stadiazione del paziente è necessaria una radiografia standard del torace ed una **TC** (Tomografia Computerizzata) del torace e dell'addome superiore per valutare l'estensione locoregionale della malattia (invasione tracheobronchiale, invasione dell'aorta, presenza di linfadenopatie mediastiniche e sottodiaframmatiche) e la presenza di eventuali metastasi ad organi addominali (20) –

La **RMN** (Risonanza Magnetica Nucleare) mostra, in alcune esperienze, sensibilità e specificità maggiori rispetto alla TC nella valutazione dell'infiltrazione del mediastino e del cuore, ma non è di fatto utilizzata nella pratica clinica quotidiana –

I pazienti con una neoplasia esofagea del terzo medio o del terzo superiore devono essere sottoposti a **broncoscopia**, al fine di escludere l'invasione tracheobronchiale –

La **PET** (Tomografia ad Emissione di Positroni) con 18-FDG è stata valutata in diverse esperienze e ha dimostrato una buona sensibilità per la stadiazione TNM pre-trattamento radio±chemioterapico o pre-chirurgia (22), per la valutazione della risposta ai trattamenti combinati chemio-radioterapici

(23), per la diagnosi di malattia al IV stadio (24), anche se, al momento attuale e soprattutto alla luce dei costi, il suo impiego non può essere ancora considerato routinario –

Al momento attuale, TC collo + mediastino e addome rimane l'esame indispensabile per la stadiazione di T e di N, per la rivalutazione pre e postoperatoria, nella fase pretrattamento radio±chemioterapico adiuvante per pazienti R1, R2 (21) (*Livello di Evidenza IIa,A*) –

Tra i requisiti essenziali per un trattamento radio±chemioterapico con finalità neoadiuvante, adiuvante o palliativa sono importanti le corrette valutazioni della funzionalità respiratoria (PFR) e dello stato nutrizionale dei pazienti, in modo particolare nei malati con perdita di peso > 10% negli ultimi 3 mesi (25) –

Classificazione TNM (AJCC)

L'esofago è un organo a parete sottile dotato di lume di lunghezza ~ 40cm., si estende dalla cartilagine cricoide e inferiormente sino alla giunzione gastroesofagea, contraendo rapporti di contiguità con numerose strutture anatomiche spesso senza piani di clivaggio –

La parete esofagea è costituita da 4 strati: strato interno epiteliale, strato muscolare interno, strato muscolare esterno e tonaca avventizia; l'organo è privo di tonaca sierosa –

Esofago cervicale. Inizia dal bordo inferiore della cartilagine cricoide e termina allo stretto toracico (~ 18cm. dagli incisivi superiori) –

Esofago toracico superiore. Si estende dallo stretto toracico sino alla biforcazione tracheale (~ 24cm. dagli incisivi superiori) –

Esofago toracico medio. E' la metà prossimale dell'esofago tra biforcazione tracheale ed esofago distale appena sopra la giunzione gastro-esofagea (~ 32cm. dagli incisivi superiori) –

Esofago toracico inferiore. Include la porzione intra-addominale dell'esofago e la giunzione esofago-gastrica (~ 40cm. dagli incisivi superiori) –

Linfonodi regionali per l'esofago cervicale: scalenici, giugulari interni, cervicali, periesofagei, sovraclaveari –

Linfonodi regionali per l'esofago intratoracico (superiore, medio, inferiore): periesofagei superiori (sopra la vena azygos), sottocarenali, periesofagei inferiori (al di sotto della vena azygos), mediastinici, perigastrici (esclusi i linfonodi celiaci) –

La stadiazione clinica e patologica raccomandata e di riferimento è quella proposta dall'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) secondo la Classificazione TNM (26) –

La denominazione dei linfonodi regionali varia a seconda che si consideri una neoplasia dell'esofago cervicale o dell'esofago toracico –

La positività di linfonodi cervicali ha significato di metastasi locoregionale (M1a) in caso di neoplasia dell'esofago toracico superiore, di metastasi a distanza in caso di neoplasia dell'esofago toracico inferiore; il contrario per i linfonodi celiaci –

<i>Tumore primitivo (T)</i>
TX il tumore primitivo non può essere definito
T0 non segni del tumore primitivo
Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1 tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
T2 tumore che invade la muscolare propria
T3 tumore che invade l'avventizia
T4 tumore che invade le strutture adiacenti

<i>Linfonodi regionali (N)</i>
NX i linfonodi regionali non possono essere definiti
N0 non metastasi nei linfonodi regionali
N1 metastasi nei linfonodi regionali
<i>Metastasi a distanza (M)</i>
MX la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
M0 non metastasi a distanza
M1 metastasi a distanza
<i>tumori dell'esofago toracico inferiore</i>
M1a metastasi nei linfonodi celiaci
M1b altre metastasi a distanza
<i>tumori dell'esofago toracico superiore</i>
M1a metastasi nei linfonodi cervicali
M1b altre metastasi a distanza
<i>tumori dell'esofago medio-toracico</i>
M1a non applicabile
M1b altre metastasi a distanza e/o nei linfonodi extra-regionali

Suddivisione in stadi

<i>Stadio 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Stadio I</i>	T1	N0	M0
<i>Stadio IIA</i>	T2-T3	N0	M0

Stadio IIB	T1-T2	N1	M0
Stadio III	T3	N1	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1
Stadio IVA	ogni T	ogni N	M1a
Stadio IVB	ogni T	ogni N	M1b

(Livello di Evidenza Ia,A) –

Terapia Chirurgica

Lo scenario della chirurgia esofagea intorno agli anni '60 era assai sconsigliato e anche per localizzazioni anatomicamente favorevoli il tasso di reseccabilità era basso, la mortalità operatoria molto elevata, la sopravvivenza a 5 anni < 10% –

L'approccio clinico multidisciplinare era ancora lontano e la diagnosi di cancro esofageo di regola tardiva –

Dagli anni '70 si è assistito ad un progressivo miglioramento nella prognosi dei pazienti sottoposti ad esofagectomia; nella serie di Hofstetter si osserva un calo significativo di mortalità postoperatoria e di fistole anastomotiche, una aumentata reseccabilità, una aumentata sopravvivenza mediana e globale a 3 anni dall'intervento (27) –

Le ragioni del miglioramento prognostico sono da ricercare innanzitutto nel cambio epidemiologico che ha portato alla maggior prevalenza di adenocarcinoma nei paesi occidentali e all'aumento della diagnosi precoce, grazie anche alla precoce identificazione di condizioni precancerose come l'esofago di Barrett; è migliorata la stadiazione dei pazienti e l'analisi pre-operatoria dei fattori di

rischio chirurgici, sono state introdotte le terapie integrate neoadiuvanti, è aumentato il tasso di reseccabilità R0 ed è migliorato il trattamento postoperatorio –

L'adenocarcinoma esofageo, oltre ad aver superato numericamente il carcinoma squamocellulare, è oggi divenuta la neoplasia solida a più rapido tasso di crescita nei paesi occidentali ad elevato tenore economico e come diretta conseguenza, la pirosi sta avendo un impatto mediatico senza precedenti in quanto possibile “*campanello d'allarme*” per il paziente e motivo di indagine endoscopica –

La diagnosi precoce e la sorveglianza endoscopica delle lesioni preneoplastiche come ad es. l'esofago di Barrett, nonostante l'impatto sulla economia sanitaria, dovrebbero essere prese in considerazione in modo routinario (28) (29) (*Livello di Evidenza IV,A*) –

L'esofagectomia è ancor oggi uno degli interventi chirurgici più impegnativi sia in termini di morbilità che di mortalità operatoria, ma rimane il trattamento principale nella cura del tumore dell'esofago (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

E' fondamentale che questa procedura venga attuata in pazienti attentamente selezionati, in coloro che possono effettivamente beneficiare della resezione ai fini di ottenere un prolungamento significativo di quantità e qualità di vita (30) –

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

Obiettivi della stadiazione: escludere da chirurgia pazienti con presentazione di malattia cervicale e con malattia metastatica, identificare sottogruppi di pazienti per terapia neoadiuvante, garantire un controllo di qualità per i trial clinici –

In questo contesto è opportuno segnalare l'impatto della laparoscopia nel recupero al trattamento neoadiuvante di alcuni pazienti con tumori sottocarenali (31) –

In tempi recenti, le tecniche laparoscopiche hanno modificato la strategia terapeutica nei pazienti con metastasi subcapsulari del fegato e/o carcinosi peritoneale, condizioni spesso non diagnosticate dalle comuni tecniche di immagine (32) (*Livello di Evidenza IIa,B*) –

Obiettivo della chirurgia deve essere quello di resecare solo i pazienti in cui sia presumibile una resezione chirurgica R0, ovvero una resezione radicale senza residuo micro e macroscopico di malattia (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

Per le neoplasie retrocarenali, la tracheobroncoscopia può consentire di recuperare un numero significativo di malati alla terapia neoadiuvante anche se la pratica chirurgica, in queste situazioni, dipende dalla esperienza, capacità, abilità del singolo chirurgo e per tali motivi dovrebbe sempre essere effettuata in Centri altamente specializzati (33) –

Aspetti controversi che riguardano l'accesso chirurgico: 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, cioè a torace chiuso; solo in un piccolo sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma tipo II di Siewert può trovare indicazione un approccio addominale esclusivo (34) –

La scelta dell'approccio chirurgico è spesso “*filosofica*”; ogni chirurgo ha la sua visione del problema: ci sono i seguaci di Halsted che sostengono la chirurgia radicale “*curativa*”, e i seguaci della teoria opposta che sostengono che il cancro dell'esofago sia una malattia sistemica *ab initio* e quindi merita solo un trattamento palliativo di minima (35) –

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 –

A questo riguardo, pur in assenza di una linea guida, è possibile riferirsi ai risultati della Consensus Conference dell'International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) coordinata dal Prof. Alberto Peracchia nel 1995 in cui è emersa ad esempio l'importanza di una exeresi regionale in blocco e non di una exeresi minimale quando uno dei tre campi chirurgici (addome, torace, collo) è violato dal chirurgo nell'ottica di una resezione curativa (36) –

I tassi di mortalità post-esofagectomia sono scesi al di sotto del 10% nel corso delle ultime decadi (37) –

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 almeno 20 esofagectomie all'anno la mortalità scende al di sotto del 5%. Un'eccezione è rappresentata da un recente studio multicentrico inglese ove l'elevata mortalità rimane influenzata più dalle condizioni preoperatorie del paziente che dal volume di attività chirurgica (38) –

In merito alla chirurgia esofagea *evidence-based*, una ricerca sulla Cochrane Library mostra risultati deludenti: sino a gennaio 2006 sono stati pubblicati appena 20 lavori sul cancro dell'esofago, di cui 9 di terapia e di questi solo 3 sul trattamento chirurgico –

Esofagectomia transiatale vs esofagectomia transtoracica

Due importanti meta-analisi che hanno incluso oltre 12000 pazienti non hanno evidenziato differenze significative tra le due tecniche in termini di impatto sulla sopravvivenza a 5 anni (39) (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

In particolare, un importante studio randomizzato pubblicato (Hulscher e coll.) (40), ha confermato i dati di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza a 5 anni non significativamente differenti tra le due tecniche operatorie, ed ha evidenziato come l'approccio transtoracico comporti una maggiore morbidità postoperatoria rispetto a quello transiatale, consigliando una attenta scelta dell'approccio chirurgico in base allo stato soggettivo del paziente (*Livello di Evidenza Ib,B*) –

Peraltro lo studio di Hulscher ha potenza statistica limitata e non è possibile emettere verdetti definitivi, anche a causa di quella carenza di linguaggio comune che dovrebbe diventare la regola in chirurgia –

Linfoadenectomia mediastinica e cervicale

Pur essendo in grado di riconoscere la presenza di micrometastasi linfonodali occulte e di ridurre l'incidenza di recidiva locoregionale di malattia(41), la linfoadenectomia mediastinica nelle

neoplasie sottocarenali non sembra in grado di apportare un sicuro beneficio in termini di sopravvivenza (Consensus Conference ISDE, 1995) (*Livello di Evidenza IV,C*) –

Diverso è l'impatto della linfadenectomia a livello cervicale: a questo riguardo l'esperienza di Lerut ha dimostrato che il 25% dei pazienti, indipendentemente dall'istotipo squamocellulare o adenocarcinoma, presenta il rischio di avere metastasi occulte a questo livello, ed è quindi possibile che una linfadenectomia cervicale possa precisare meglio almeno la stadiazione patologica(42) (*Livello di Evidenza IIa,A*) –

Analizzando i risultati degli ultimi 20 anni che confrontano la linfadenectomia tradizionale con la linfadenectomia a due/tre campi, si osserva come vi sia stato un netto miglioramento in termini di sopravvivenza per quest'ultima, anche se non è certo che il miglioramento sia ascrivibile esclusivamente al maggior volume di exeresi linfonodale (*Livello di Evidenza Ia,B*) –

Tecniche di chirurgia alternative di esofagectomia mini-invasiva sono state proposte già negli anni '90 in casi selezionati di neoplasie intramurali e in forme di displasia grave/T1 dell'esofago distale (43) –

Al momento attuale non vi sono ancora sufficienti evidenze a favore di questo tipo di chirurgia limitata che necessita pertanto di maggiori conferme (44) (45) (*Livello di Evidenza Ia,C*) –

Va però tenuto conto che l'approccio chirurgico mini-invasivo ha il vantaggio di permettere il completamento della stadiazione grazie alla laparoscopia esplorativa iniziale (32) –

In alcune scuole chirurgiche la laparoscopia è diventata anche l'approccio di scelta per effettuare la mobilizzazione gastrica e la linfadenectomia addominale; inoltre, sempre per via laparoscopica, è possibile procedere alla dissezione mediastinica nel caso in cui si decida per un approccio a torace chiuso –

Terapia Neoadiuvante e Terapia Esclusiva alternativa alla Chirurgia

Gli studi di terapia neoadiuvante nel carcinoma dell'esofago localmente avanzato, pubblicati negli ultimi anni, sono caratterizzati da notevoli difficoltà interpretative che dipendono dall'eterogeneità

delle diverse casistiche per quanto concerne gli istotipi rappresentati (spinocellulare o adenocarcinoma), la selezione dei pazienti, le tecniche chirurgiche adottate, i criteri di risposta al trattamento e la diversa sensibilità dei programmi chemio-radioterapici utilizzati –

Per questi motivi, per ricercare una linea guida comune nell'ambito dei diversi approcci preoperatori, più che all'analisi dei singoli studi, è preferibile affidarsi ai risultati delle diverse metanalisi disponibili nel tentativo di rendere omogenei i dati disponibili –

Tre diversi approcci terapeutici neoadiuvanti sono presi in considerazione: radioterapia preoperatoria, chemioterapia preoperatoria e chemioradioterapia preoperatoria –

Radioterapia preoperatoria

Gli studi sono estremamente datati e rappresentati da piccole casistiche, effettuati negli anni '80 e '90 e in pazienti con istotipo squamocellulare –

Questi studi, tutti singolarmente statisticamente negativi, hanno dimostrato globalmente un vantaggio molto modesto per la radioterapia preoperatoria da sola, quantificabile in un beneficio del 3% a 2 anni e del 4% a 5 anni (46) (*Livello di Evidenza Ia,C*) –

Chemioterapia preoperatoria

Gli studi sono più recenti e numericamente più corposi: globalmente dimostrano un vantaggio indubbio seppur modesto e non conclusivo per la chemioterapia neoadiuvante che diviene significativo solo dopo 5 anni; rispetto alla sola chirurgia non vi è vantaggio né in termini di resezioni complete né di controllo a distanza della malattia (47) (*Livello di Evidenza Ia,C*) –

Analizzando i risultati dei due studi clinici controllati più rilevanti sull'argomento (MRC e Intergroup) emergono dati contrastanti: lo studio condotto dal Medical Research Council (MRC) Oesophageal Cancer Working Party ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili, affetti

prevalentemente da adenocarcinoma (66%), a ricevere o meno 2 cicli di chemioterapia (cisplatino, 5-fluorouracile) ogni 3 settimane. La sopravvivenza a due anni nonostante l'alta mortalità riscontrata (10–11%) ha documentato un aumento statisticamente significativo per il braccio trattato con chemioterapia neoadiuvante (43% vs 34%) (48) –

Nonostante gli autori riportino un beneficio clinico indipendente dall'istologia (adenocarcinoma vs carcinoma squamocellulare), il potere statistico dello studio non permette di trarre conclusioni per quanto riguarda i pazienti affetti da carcinoma squamocellulare –

Lo studio Intergroup condotto negli Stati Uniti da Kelsen e coll. (49) su 440 pazienti utilizzando uno schema terapeutico analogo per “*dose-intensity*” ma somministrato per 3 cicli, non ha dimostrato, a differenza dello studio inglese, alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Va segnalato che in questo studio il 43% dei pazienti trattati con chemioterapia preoperatoria non è stato sottoposto all'intervento chirurgico, rispetto al 15% dei pazienti candidati al braccio con sola chirurgia –

I risultati di uno studio monocentrico randomizzato italiano condotto da Ancona e coll. ha ipotizzato che solo l'ottenimento di una remissione completa patologica sia in grado di condizionare un vantaggio in termini di sopravvivenza a lungo termine (50) (*Livello di Evidenza Ib,C*) –

Radiochemioterapia preoperatoria

A tutt'oggi è l'unico approccio preoperatorio in grado d'influire significativamente in termini di sopravvivenza –

L'integrazione di radioterapia e chemioterapia comporta in linea teorica un'ossigenazione ottimale del tumore, un trattamento precoce delle micrometastasi, un sinergismo tra le due modalità terapeutiche, la possibilità di ottenere un *downstaging* e conseguente teorico aumento di reseccabilità e possibilità di chirurgia R0 –

Pur in presenza di risultati sfavorevoli in singole esperienze (Burmeister e coll) (51), i dati ricavati dalle metanalisi ci permettono di valutare un sicuro vantaggio con l'approccio combinato seguito da chirurgia rispetto alla sola chirurgia con riduzione globale della mortalità dell'11% a 3 anni (adenocarcinoma -18%, carcinoma squamocellulare -5%) (52) (53) (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

In alcune esperienze è importante tuttavia rilevare un incremento della mortalità peri e post operatoria che rappresenta l'elemento negativo dell'approccio combinato radiochemioterapico neoadiuvante (54) –

Entità della risposta patologica valutata alla Chirurgia

Il trattamento radioterapico preoperatorio, nelle poche esperienze in cui questo dato è segnalato, ha ottenuto una pRC in una percentuale di pazienti $\leq 3\%$; sovrapponibili sono i risultati ottenuti con la chemioterapia preoperatoria ($\sim 5\%$) –

Un trattamento combinato radiochemioterapico è invece in grado di condizionare una pRC in circa un quarto dei pazienti (21-24%) –

L'ottenimento di questo obiettivo resta il principale *end-point* della terapia e potrebbe rappresentare la premessa indispensabile per il controllo della malattia nel tempo (55) (56) (57) (*Livello di Evidenza IIa,A*) –

Recentemente, Berger e coll. hanno confermato che con un trattamento chemioradioterapico è possibile ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza, non solo nei pazienti in pCR ma anche in caso di “*down-staging*” nei casi in cui si ottiene una riduzione della malattia da stadio III a I; i pazienti non responsivi al trattamento combinato registrano una sopravvivenza 3-4 volte inferiore rispetto a quelli con risposta completa patologica (58) –

Radiochemioterapia esclusiva

Tenuto conto dei dati di mortalità perioperatoria segnalata in alcuni studi, si è confrontato in pazienti potenzialmente operabili, un trattamento radiochemioterapico seguito da chirurgia *versus* un trattamento radiochemioterapico esclusivo –

Due esperienze sono numericamente più importanti, quella francese (Bedenne e coll.) (di cui sono noti solo i dati preliminari in 259 pazienti con neoplasie dell'esofago prevalentemente squamocellulari (89%), e quella tedesca (Stahl e coll.) in 180 pazienti con sole forme squamocellulari: in entrambi gli studi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza nei due bracci di trattamento (59) (60) –

I motivi di questa sostanziale equivalenza di risultati in termini di sopravvivenza sono da ricercarsi principalmente nella incidenza della mortalità perioperatoria riscontrata in entrambi gli studi ancora troppo alta (9-10%); anche dal punto di vista di qualità di vita, almeno nell'esperienza francese (Bennetain e coll) (61), nei pazienti responsivi alla terapia d'induzione non si sono evidenziate differenze di rilievo tra i casi sottoposti a chirurgia e quelli che avevano invece proseguito il trattamento combinato chemioradioterapico –

Questi risultati lasciano ipotizzare che, almeno nei pazienti con carcinoma spinocellulare localmente avanzato potenzialmente operabile in risposta ad una terapia d'induzione chemioradioterapica, il tempo chirurgico possa essere evitato, sostituito da un approccio combinato definitivo (62) (63) (*Livello di Evidenza Ib,B*) –

Quale Chemioterapia e quale Radioterapia ?

Pur mancando studi specifici di confronto tra diversi schemi terapeutici, è opinione comune che un trattamento chemioterapico neoadiuvante comprendente cisplatino e fluorouracile in infusione continua, secondo varie modalità di somministrazione, possa essere considerato a tutt'oggi, in entrambi gli istotipi, lo schema di riferimento (*Livello di Evidenza IIa,A*) –

E' importante ottimizzare la terapia medica in funzione dell'approccio multidisciplinare e, per il futuro, utilizzare schemi terapeutici correlati a moderati effetti collaterali, impiegando, nel limite del possibile, molecole potenzialmente radiosensibili –

Oxaliplatino, taxani e nuovi antimetaboliti sembrano ad oggi i farmaci più accreditati –

La durata ottimale dei trattamenti chemioterapici neoadiuvanti è molto variabile nelle varie esperienze pubblicate; è comunque verosimile che 3-4 cicli possa essere considerato il numero più adeguato (*Livello di evidenza IIa,A*) –

L'analisi degli studi consente di considerare 50.4 – 50 Gy (1.8 – 2 Gy/die) la dose di riferimento per i pazienti da sottoporre all'atto chirurgico; 60 Gy (1.8 – 2 Gy/die) è la dose indicata nei pazienti avviati ad un programma radiochemioterapico esclusivo (*Livello di Evidenza Ia, A*) –

Terapia Adiuvante

Radioterapia postoperatoria

Le uniche esperienze si riferiscono agli anni '90 e al solo tipo istologico squamoso in quanto non disponibili studi sull'adenocarcinoma –

Si tratta di esperienze molto disomogenee in cui venivano inclusi anche pazienti R2 (64) e pazienti con malattia metastatica M1a (65) (66) (67) –

Nello studio tedesco veniva valutata anche la qualità di vita dei malati dimostrando come il recupero postoperatorio con sola chirurgia possa essere migliore rispetto a quella dei pazienti trattati con chirurgia e radioterapia (66) –

Questi lavori non permettono di affermare che la radioterapia adiuvante sia in grado ad oggi di aumentare la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma squamocellulare operabile (*Livello di Evidenza Ib,C*) –

In casi selezionati, si può effettuare un trattamento radiante adiuvante dopo chirurgia R1 o R2 mediante somministrazione di 50.4 – 50 Gy (1.8 – 2 Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) con sovradosaggio sul letto operatorio/R1/R2 di 10 Gy con medesime dosi per frazione (*Livello di Evidenza IIa,B*) –

Chemioterapia adiuvante

Nel corso degli anni, gli unici studi randomizzati sono stati prodotti unicamente nell'istotipo squamoso: uno studio francese e due studi giapponesi in sequenza –

Nello studio di Pouliquen (68), equamente costituito da pazienti R0 e R2, non si è evidenziato un vantaggio con l'aggiunta di chemioterapia postoperatoria che anzi ha incrementato la tossicità rispetto al braccio di sola chirurgia –

Gli studi giapponesi di Ando (69) (70) hanno evidenziato un vantaggio a favore del braccio di chemioterapia adiuvante (cis-platino e fluorouracile) nei pazienti con linfonodi positivi –

Il messaggio in tutti e tre i lavori con *end-point* primario la sopravvivenza globale è che non si sono osservate differenze di sopravvivenza statisticamente significative nei pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante vs sola chirurgia (*Livello di Evidenza Ib,A*) –

Sono presenti in Letteratura alcune casistiche non randomizzate nelle quali non si osservano differenze tra chemioterapia postoperatoria e chirurgia, tranne in alcuni lavori che peraltro non possono essere considerati *evidence-based*: la casistica di Jani (71) ad esempio mostra un confronto retrospettivo ove sembra sussistere un vantaggio in sopravvivenza per il trattamento

chemioterapico adiuvante; Heror (72) ha pubblicato uno studio nel quale il vantaggio sembra essere ristretto ai pazienti con più di 8 linfonodi positivi ma con casistica molto limitata –

Radiochemioterapia adiuvante

Uno dei pochi studi randomizzati con chemioterapia e radiochemioterapia adiuvante non dimostra differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza (73) –

Non sembra esserci pertanto evidenza che la chemioterapia o la radioterapia o il trattamento combinato radiochemioterapico adiuvante siano in grado di incrementare la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago; d'altra parte è pur vero che la potenza degli studi finora condotti è una potenza statistica limitata –

A tutt'oggi un trattamento adiuvante non è indicato al di fuori di tumori della giunzione gastro-esofagea che sono assimilabili per storia naturale ai tumori gastrici e di trial clinici che andrebbero promossi ed effettuati in maniera adeguata (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

Radiochemioterapia esclusiva

Pazienti inoperabili

L'obiettivo della radiochemioterapia esclusiva è rappresentato dalla guarigione della malattia e soprattutto dalla necessità di ottenere un miglior controllo locale con allungamento della sopravvivenza libera da progressione –

Pazienti potenzialmente reseccabili

Il trattamento radiochemioterapico può avere un ruolo con finalità neoadiuvante nella malattia reseccabile, ma può avere anche un ruolo definitivo nei programmi di preservazione della funzione d'organo –

In modo particolare, per le localizzazioni a sede cervicale, il trattamento combinato esclusivo ha evidenziato risultati sovrapponibili alla chirurgia con minore tossicità (74) –

Riguardo alle altre sedi, i trial tutti mostrano potere statistico modesto, sono eterogenei per istologia, sedi di malattia, tecniche di radioterapia e schemi terapeutici –

In molte casistiche non viene inoltre riportato lo *staging* completo che consenta di identificare la malattia iniziale, la definizione dei volumi da irradiare e le caratteristiche dei pazienti in grado di controindicare un atto chirurgico –

I pazienti comunque candidati a questo trattamento sono quelli che dimostrano una buona risposta a tale approccio –

Radiochemioterapia versus radioterapia

Un'importante metanalisi ci dimostra come la radiochemioterapia sia superiore alla radioterapia da sola in pazienti con determinati criteri di eleggibilità (buon *performance status*, possibilità di completare il programma definito) (75) (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

La radiochemioterapia concomitante si è dimostrata superiore all'approccio sequenziale come si desume da molti studi presenti in Letteratura (76) (77) (78) (79) –

Il controllo locale rimane un problema importante con ricadute dell'ordine del 35-50% e, come evidenziato nello studio RTOG 85-01 (80), la stadiazione linfonodale assume in questi casi una rilevanza fondamentale –

Nello studio RTOG 85-01, 123 pazienti con carcinoma dell'esofago T1-3 N0-1 (85% forme squamose) sono stati randomizzati tra radioterapia con dose di 64Gy in 32 frazioni e radiochemioterapia con RT a dosi di 50Gy in 25 frazioni (chemioterapia a base di cis-platino e fluorouracile); con l'approccio radiochemioterapico si è registrata una sopravvivenza a 3 anni del 30% vs 0%, ed una sopravvivenza a 5 anni del 26% vs 0% con un'importante riduzione delle riprese locali e delle metastasi a distanza –

Come si deduce dai dati pubblicati in questo lavoro e nella esperienza di Gaspar (RTOG 92-07) (81) che ha aggiunto la brachiterapia alla radiochemioterapia, il rischio di ricaduta locale rimane importante così come limitato è il numero dei pazienti in grado di completare il trattamento previsto –

Per quanto concerne la dose di radioterapia da somministrare insieme alla chemioterapia, lo studio di Minsky RTOG 94-05 (82), in 236 pazienti trattati con cis-platino e fluorouracile insieme a radioterapia a dosi di 64.8Gy o di 50.4Gy, non ha dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza tra i due bracci (*high dose vs low dose*) e anche per quanto riguarda le ricadute, le percentuali sono state simili nei due gruppi (*Livello di Evidenza Ib,B*) –

Per tale motivo un incremento della dose di radioterapia non sembra migliorare i dati di sopravvivenza (*Livello di Evidenza Ib,A*) –

In conclusione, un recente lavoro pubblicato su Lancet (53) mostra una revisione e rianalisi di tutte le metanalisi pubblicate negli ultimi anni e conferma come, nelle forme non operabili, un trattamento combinato radiochemioterapico esclusivo sia superiore alla sola radioterapia, a fronte di maggiore tossicità (*Livello di Evidenza Ia,A*) –

Non da ultimo, nella scelta di un trattamento, considerata la sopravvivenza quale *endpoint* primario, devono essere adeguatamente valutati i costi/benefici, con particolare attenzione agli effetti tossici tardivi dei trattamenti stessi di cui abbiamo ad oggi solo pochi dati pubblicati (83) –

Il ruolo della radioterapia da sola rimane comunque importante considerando che non tutti i pazienti sono eleggibili per un trattamento radiochemioterapico –

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 tumore dell'esofago ci si comporta come è documentato in altri tipi di tumori –

Nelle raccomandazioni che seguono si considerano due situazioni cliniche: pazienti in trattamento radioterapico e/o chemioterapico e pazienti chirurgici –

Pazienti in trattamento con chemioradioterapia

a) Supplementazione in corso di trattamento radio-chemioterapico

E' importante soprattutto nella gestione della tossicità acuta al fine di prevenire effetti collaterali peggiori con conseguenti interruzioni del trattamento combinato –

E' fondamentale una modulazione della terapia di supporto in base al grado di tossicità acuta riscontrata mediante l'utilizzo di apposite scale di valutazione (NCI-CTCAE 3.0; RTOG/EORTC) ed è cruciale la tempestività del supporto medico –

Nelle esofagiti acute di Grado 1-2 infatti è già raccomandabile la somministrazione di antiacidi (anti-ulcera) ed antinfiammatori (FANS) oltre all'impiego preventivo di opportune precauzioni quali una dieta priva di alimenti irritanti la mucosa (caffè, bevande calde, cibi piccanti, agrumi, prodotti a base di pomodori), alcol e fumo ed all'utilizzo di anestetici topici (lidocaina 2%), protettivi della mucosa (Benadryl, bicarbonato di soda, Vitamina E) (84) fino ad arrivare ad una dieta ipercalorica e iperproteica per os e liquidi per somministrazione endovenosa in quantità < 24 ore –

In caso di disfagia od odinofagia moderata è consigliabile la somministrazione di antidolorifici oppioidi ed un'alimentazione semiliquida o liquida –

Ulteriori misure preventive possono riguardare, per lo spasmo esofageo, l'utilizzo di calcioantagonisti (Nifedipina 5 mg) e, per le infezioni secondarie quali ad esempio le candidosi, farmaci quali Ketoconazolo e similari, Micostatina, Amfotericina B ed Amifostina (85) –

b) Efficacia della Nutrizione Enterale (NE) sullo stato nutrizionale

La maggior parte degli studi concerne la nutrizione per sonda e solo 2 studi clinici randomizzati hanno studiato l'effetto di una supplementazione orale –

Arnold (1989) ha valutato l'effetto di una integrazione nutrizionale con supplementi orali in pazienti con tumore della testa e del collo riportando un aumento significativo della assunzione di proteine (non di energia) senza alcuna variazione di peso corporeo nè, ovviamente, di risposta al trattamento e di mortalità (86) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Nayel (1992) ha invece osservato un aumento del peso corporeo (*Livello di Evidenza Ib*) –

Gli studi non randomizzati sono la maggioranza ed hanno utilizzato NE per sonda o per gastrostomia (Campos 1990, Fietkau 1991, Tyldesley 1996, Lee 1998, Bozzetti 1998) riportando un arresto del calo ponderale rispetto al gruppo non trattato che continuava a perder peso (87) (88) (89) (90) (91) (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. Nei pazienti che stanno perdendo peso per una condizione di ipofagia, la NE può esser somministrata per migliorare o mantenere lo stato di nutrizione (*Grado B*) –

c) Efficacia della Nutrizione Enterale (NE) sull'*outcome* clinico

Il supporto nutrizionale è in grado di prevenire le interruzioni del trattamento radiante (Lees 1997) (*Livello di Evidenza III*), (Nayel 1992) (*Livello di Evidenza Ib*), e ridurre la frequenza di ospedalizzazione (Lees 1997) (92) (93) (*Livello di Evidenza III*) –

Non vi sono studi clinici randomizzati che hanno confrontato la nutrizione via PEG a quella tramite sondino nasogastrico, ma in uno studio retrospettivo Mekhail et al. (2001) riferirono che i loro pazienti preferivano la PEG al sondino nasogastrico (94) –

Lees (1997) ha paragonato prospetticamente 100 pazienti con tumore della testa e del collo e ha osservato che PEG e NE per sonda erano ugualmente efficaci nel mantenere il peso corporeo ma la PEG era migliore nel consentire una maggior mobilità, cosmesi e qualità di vita –

Robergè (2000) (95) ha riportato che una nutrizione per sonda per 3 settimane a domicilio si accompagnava a problemi psicologici e di socializzazione nel 60 e 25% dei casi rispettivamente (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. Nei pazienti sottoposti a trattamento radiante vi è una debole/discreta evidenza che la NE migliori la tolleranza al trattamento e che, se il supporto nutrizionale si protrae per oltre 3-4 settimane, la PEG possa esser preferibile al sondino nasogastrico (*Grado B/C*) –

d) Ruolo della Assistenza Nutrizionale Intensiva (ANI) nell'*outcome* clinico

L'ANI comprende oltre alla semplice somministrazione di supplementi orali, una attività capillare e personalizzata e intensiva di *counselling* dietetico (con o senza supplementazioni) e monitoraggio alimentare e nutrizionale allo scopo di potenziare al massimo l'assunzione appropriata di alimenti (96) –

Recentemente due studi randomizzati (Isenring 2004 e Ravasco 2005) (*Livello di Evidenza Ib*) hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a questo approccio intensivo presentavano un minor calo ponderale durante radioterapia, un miglior stato di nutrizione e una miglior qualità di vita; non solo

l'introito proteico-energetico era più alto, ma si manteneva tale a 3 mesi dal completamento della radioterapia parallelamente ad una miglior qualità di vita ed ad una minor tossicità iatrogena (anoressia , mucosite, nausea e vomito, xerostomia, disgeusia) (97) (98) –

Unica fonte di perplessità concerne l'enorme impiego di risorse necessarie per un programma di tale portata –

Raccomandazione. L'Assistenza nutrizionale intensiva è sicuramente efficace nel mantenere lo stato nutrizionale e la qualità di vita durante radioterapia e nell'attutire la tossicità iatrogena ed è raccomandabile ove possibile in termini di disponibilità delle risorse (*Grado A*) –

Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) perioperatoria

Studi clinici controllati sulla NPT adiuvante alla chirurgia nel carcinoma esofageo hanno dato risultati complessivamente deludenti (*Livello di Evidenza Ib*) –

La NPT non ha influenzato l'incidenza di complicanze maggiori postoperatorie, né la mortalità quando somministrata 7-14 giorni pre o postoperatoriamente –

Il solo effetto significativo della NPT è stato riportato da Heatley et al. (1979) che hanno ottenuto una diminuzione di infezione della ferita nel gruppo trattato (99) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Va commentato tuttavia che la numerosità dei casi in questi studi è assai modesta e diminuisce ulteriormente dopo stratificazione in classi nutrizionali –

Raccomandazione. Il ruolo della NPT perioperatoria è controverso per la scarsa numerosità delle casistiche; solo per analogia con altri studi su pazienti neoplastici gastroenterici malnutriti e trattati con NPT perioperatoria si dovrebbe concludere che tale supporto diminuisce le complicanze postoperatorie (*Grado C*) –

Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Enterale (NE) perioperatoria

I trial clinici randomizzati sulla NE perioperatoria (95) (100) (101) hanno dimostrato una aumentata assunzione di nutrienti (Senft 1993, Robergé 2000, Page 2002) (*Livello di Evidenza Ib*), un aumento dei leucociti, senza variazioni della transferrinemia e della PCR (Page 2002) e dei linfociti CD3 positivi (Van Bokhorst-de van der Scheren 2001) (102) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Clinicamente non si è osservata riduzione di mortalità (Page 2002, Van Bokhorst-de van der Scheren 2001), nè della durata della degenza (Van Bohhorst-de van der Schuren 2001); tuttavia due studi (Robergé 2000, Van Bokhorst-de van der Schuren 2001) hanno riportato un miglioramento della funzionalità muscolare e della qualità di vita –

Se si confrontano NPT ed NE non si osserva differenza nelle complicanze secondo Lim (1981) (103), ma una minor durata della degenza nei pazienti in NE secondo Aiko (2001) (104) (*Livelli di Evidenza Ib*) –

Raccomandazione. Una NE perioperatoria sembra presentare vantaggi marginali o "subclinici" rispetto ad assenza di supporto enterale –

Tali vantaggi possono diventare sostanziali nei pazienti particolarmente a rischio o complicati (come si evince da casistiche più corpose su pazienti neoplastici gastroenterici malnutriti) e fanno sì che la NE sia un presidio da prendere in considerazione (*Grado B*) –

Confronto tra Nutrizione Parenterale Totale (NPT) e Nutrizione Enterale (NE)

Sulla base di pochi studi randomizzati (Lim 1981, Burt 1983, Pearlstone 1995) risulta che la NPT è più efficace della NE nel mantenere/promuovere un miglior bilancio di azoto, un adeguato livello plasmatico di aminoacidi ed un aumento di peso corporeo anche se ciò può riflettere semplicemente un accumulo di acqua (103) (105) (106) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Burt et al. (1983) non hanno osservato alcuna differenza tra NPT ed NE per quanto attiene alla sintesi, catabolismo e flusso totale corporeo ed il supporto nutrizionale tendeva a portare ad una

situazione di equilibrio diminuendo la quota di azoto di provenienza endogena che entrava nel *pool* metabolico (105) –

Negli studi randomizzati in pazienti chirurgici, Lim (1982), Burt (1983) e Aiko (2001) NPT e NE hanno dato risultati sovrapponibili sulla assunzione totale di energia e di proteine, sulla variazione di albuminemia e transferrinemia e del peso corporeo –

La NE si associava tuttavia a valori inferiori di PCR (Aiko 2001) (104) –

Raccomandazione. La scelta tra NPT ed NE non si deve basare su criteri di efficacia, peraltro assai simile, ma su considerazioni di *compliance*, *safety*, logistica organizzativa e costi (*Grado A*) –

Terapia della Recidiva

Caratteristiche della ripresa tumorale: recidiva superficiale sull'anastomosi (tessuto neoplastico residuo), più frequentemente residuo neoplastico post-intervento –

In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l'estensione murale, trasmurale ed extramurale della lesione (107) –

In caso di una recidiva superficiale confinata alla sottomucosa, la lesione può essere completamente rimossa con tecnica chirurgica di mucosectomia (EMR – Endoscopic Mucosectomy Resection) (108) –

Frequentemente è una recidiva profonda e/o estrinseca e pertanto il fine è di palliare la disfagia –

Ampio è il ventaglio delle possibilità endoscopiche per la palliazione della disfagia –

Dilatazione per via endoscopica

Non è un trattamento definitivo ma un atto preliminare, di valutazione alla protesizzazione, alla PEG; la dilazione può diventare inefficace dopo 1-2 settimane quindi si deve considerare un momento del trattamento o da eseguire in associazione ad altri trattamenti (109) (110) –

Iniezione di sostanze sclerosanti

Metodica in disuso, viene segnalato il suo impiego in alcune Scuole giapponesi, ma ormai in letteratura non si trovano riferimenti –

Ablazione laser

Molto utilizzata per la disostruzione, il trattamento può essere effettuato con migliori possibilità di successo per recidive piccole –

Rivolta a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale; i migliori risultati si ottengono con recidive piccole e meglio se localizzate al terzo medio dell'esofago (111) –

Non in grado di fornire subito l'immediatezza dell'alimentazione e della palliazione della disfagia: sono necessarie almeno 2 o 3 sedute e il miglioramento è previsto nei mesi successivi e non in tempi immediati –

Il risultato è reale ed è abbastanza soddisfacente, con sedute effettuate ogni 2 o 3 settimane –

Le complicanze, in mani esperte, sono contenute (fistole, sanguinamento, perforazioni); il trattamento laser rimane un trattamento costoso e disponibile in pochi Centri –

Negli ultimi anni si sono sviluppate altre metodiche, meno costose del laser, con risultati quasi equiparabili:

Folgorazione con argon plasma coagulation (APC)

Combinazione di gas argon ed energia monopolare che conduce energia senza venir a contatto con i tessuti, favorendo la coagulazione e la necrosi (112) –

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

Terapia fotodinamica

Tecnica selettiva che mostra vantaggi rispetto al laser, mira direttamente al tessuto neoplastico, non intacca i tessuti integri; tecnica costosa e soprattutto presenta tossicità (113) –

Protesi

Il mezzo più idoneo e più immediato per migliorare la disfagia (114) –

Dalle protesi di plastica o di silicone dai costi molto contenuti si è passati in tempi più recenti a protesi metalliche autoespansibili, più costose che hanno soppiantato le prime per facilità di utilizzo e minor complicanze –

Indicazioni principali: lesioni stenosanti vegetanti e infiltranti dell'esofago toraco-cardiale, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (115) –

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

I problemi dopo il posizionamento di una protesi si verificano quando la parte distale della protesi si trova in uno spazio vuoto come a livello cardiaco con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di dover inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (radioterapia) (116) –

Problematiche dovute alla protesi si possono presentare dopo 2-3 mesi con la chiusura della protesi per presenza di tessuto esuberante nella sede apicale della protesi: non si tratta di tessuto neoplastico ma spesso di un tessuto reattivo ipertrofico: l'endoscopista può reintervenire con distruzione mediante *argon plasma* –

PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)

Tecnica che consente di posizionare una sonda nutrizionale in stomaco o in digiuno con accesso transperitoneale in epigastrio senza ricorrere a laparotomia, risulta più veloce ed economica rispetto alla tecnica chirurgica e si riserva principalmente come soluzione nutrizionale temporanea o definitiva –

Riresezione chirurgica

La possibilità di eseguire una ulteriore resezione è poco documentata in Letteratura, tecnicamente difficile per il tessuto cicatriziale dovuto a precedente resezione e per la cicatrice come conseguenza di radiochemioterapia che i pazienti hanno eseguito nella maggior parte dei casi –

L'opzione chirurgica dovrebbe sempre essere perlomeno presa in considerazione in un paziente mai operato e che presenta una recidiva locale in assenza di malattia in altre sedi e, in modo particolare, in caso di carcinoma spinocellulare –

Riguardo agli interventi menzionati, non è possibile dare una risposta unica di come dovrebbe essere scelta la modalità più efficace ed adatta perché i pazienti sono molto differenti gli uni dagli altri, la neoplasia presenta caratteristiche diverse nei vari casi, la recidiva stessa è diversa, e vi è scarsità di lavori in Letteratura –

La protesi è sicuramente la via più seguita per la palliazione per l'immediatezza del risultato: il paziente riprende ad alimentarsi solo dopo poche ore dal suo posizionamento –

Nella scelta del trattamento endoscopico migliore, bisogna valutare che quel determinato approccio non richieda né lunga ospedalizzazione né reiterate procedure ambulatoriali, rispettando le preferenze, la qualità di vita e i problemi logistici del paziente, e non da ultimo, il buon rapporto costo-beneficio –

L'indicazione a un trattamento palliativo per via endoscopica, in modo particolare il posizionamento di una protesi esofagea, deve nascere non dall'iniziativa dell'endoscopista ma da uno stretto lavoro di *equipe* nell'ambito di un approccio multidisciplinare al trattamento di questa patologia –

Radioterapia e Chemioterapia palliative

La radioterapia da sola, sia radioterapia a fasci esterni (ERT) che brachiterapia endoluminale (BRT), ha effetti di palliazione sul sintomo (disfagia ed odinofagia su tutti) nel 60-70% dei pazienti e una durata di ~ 6 mesi (117) –

Qualora non sia già stata precedentemente effettuata, la scelta della tecnica dipende anche dalle aspettative di vita del paziente:

a) pazienti con breve aspettativa di vita (< 6 mesi):

15-20Gy in 2-4 frazioni con HDR; 25-40Gy (0.4Gy/h) con LDR

b) pazienti con più lunga aspettativa di vita (> 6 mesi):

radioterapia a fasci esterni (ERT): 45-50Gy (1.8-2Gy/die) + brachiterapia (BRT): 10Gy (HDR) o 20Gy (LDR)

radioterapia a fasci esterni (ERT): 30Gy (3Gy/die) + brachiterapia (BRT) 10Gy (HDR) o 20Gy (LDR)

Con una chemioradioterapia il miglioramento della sintomatologia si ottiene in oltre il 70-75% dei pazienti con risposte obiettive importanti in pazienti non operati chirurgicamente; in oltre la metà dei pazienti non ricompare il sintomo disfagia (118) –

Mancano dati consistenti con chemioterapia da sola nelle recidive locali –

Con la chemioterapia, se consideriamo un numero di risposte del 40-50%, la riduzione della disfagia è dell'80-90 % con tempo alla progressione di ~ 4 mesi –

Chemioterapia nella Malattia Metastatica

Nei diversi studi pubblicati non sempre è possibile individuare se i pazienti in fase avanzata sono metastatici a distanza o se sono recidivati –

Le schedule di trattamento risultano spesso differenti (schemi settimanali o trisettimanali) e pertanto rimane complicato dare valutazioni precise –

Monochemioterapia

Nel lavoro di Muro (119) in pazienti già pretrattati, il docetaxel ha mostrato ~ 20% di risposte obiettive; anche la mitomicina in un lavoro più datato ha fornito un numero interessante di risposte, peraltro impiegata ad alto dosaggio con conseguente tossicità ematologica consistente –

Il cis-platino e l'etoposide somministrati in monoterapia si equivalgono così come la mitomicina e il paclitaxel (120): per tutti i farmaci menzionati la sopravvivenza dei pazienti è ~ 10 mesi –

Esiste un gruppo di farmaci che impiegato in monoterapia ha dato risposte di poco inferiori al 20% come la vinorelbina (121) con risultati in schedula settimanale equivalenti tra pazienti pretrattati e non pretrattati, la bleomicina, la vindesina, il fluorouracile e, per la giunzione gastro-esofagea, il CPT-11; tali farmaci sono risultati gravati da tossicità attese –

Non sono segnalati studi con risposte consistenti per quanto riguarda la gemcitabina (122), il carboplatino e il topotecan (123) –

La monochemioterapia sembra fornire risposte di modesta entità nella malattia metastatica, di breve durata e sopravvivenza di ~ 7-8 mesi (*range* 4-13 mesi) (*Livello di Evidenza IIa,B*) –

Polichemioterapia

Nelle doppiette a base di cis-platino le risposte variano attorno al 35-45% malgrado la sopravvivenza non si discosti dai 10 mesi in tutti gli studi, indipendentemente dalla combinazione impiegata e senza differenza tra forme adenocarcinoma e squamose (124) (125) (126) –

Nelle triplete di farmaci a base di cis-platino, il terzo farmaco è quasi sempre il fluorouracile, la sopravvivenza è ~ 8-10 mesi con percentuali di risposte lievemente inferiori rispetto alle doppiette di farmaci, ma sostanzialmente equivalenti (127) –

Nella maggioranza dei casi gli studi sono piccoli considerando il reclutamento dei pazienti ≤ 30-40 pazienti per singolo studio –

Per le doppiette contenenti i taxani, il docetaxel nella maggior parte degli studi pubblicati, mostra risposte obiettive nel 20-45%, il numero di pazienti studiati è di 20-40 con schedule differenti trisettimanali, settimanali; la sopravvivenza non sembra discostarsi dagli 8-10 mesi (128) –

Stesso discorso per il paclitaxel (129) ove prevalgono schedule ogni due settimane con taxani associati perlopiù al cis-platino o al carboplatino; immutati i dati di sopravvivenza mediana –

Lo studio di Khushalani (130) e pubblicato su *Journal of Clinical Oncology* in pazienti non tutti metastatici e trattati con oxaliplatino e fluorouracile unitamente a radioterapia mostra sopravvivenze migliori, ma nello studio non si separano i pazienti metastatici da quelli con malattia più limitata –

Per il carboplatino in associazione con vinblastina o taxolo o mitomicina e fluorouracile in infusione continua vi sono segnalazioni con numero limitato di pazienti e sopravvivenze analoghe alle precedenti esperienze –

Un recente lavoro randomizzato (131) presenta 4 bracci di terapia: un primo braccio di trattamento con ECF classico, un secondo con la sostituzione del cisplatino con oxaliplatino, un terzo e quarto

braccio con la sostituzione del fluorouracile con la capecitabina: non sembrano esserci sostanziali variazioni in termini di risposte, non viene al momento riportata la sopravvivenza dei pazienti –

La polichemioterapia sembra pertanto offrire maggiori risposte obiettive rispetto alla monochemioterapia con percentuali di risposte cliniche complete molto marginali e sopravvivenza mediana del tutto sovrapponibile alla monochemioterapia (*Livello di Evidenza IIa,B*) –

Non sembrano esserci differenze sostanziali tra doppiette e triplete di farmaci –

Prospettive Terapeutiche Future

I dati sull'utilizzo dei nuovi farmaci diretti contro bersagli molecolari mostrano un ampio spettro d'azione con terapie dirette contro diversi fattori quali fattori di crescita, fattori che favoriscono l'angiogenesi o che interferiscono nei processi di infiammazione o del controllo del ciclo cellulare e fattori che possono intervenire nei fenomeni di apoptosi –

Attualmente i dati pubblicati sono ancora scarsi: tutti gli studi finora condotti in letteratura sono studi di fase I e II e quasi nessun articolo è stato pubblicato per esteso –

Ad oggi, i dati maggiori si hanno nell'utilizzo delle molecole impiegate prevalentemente nel trattamento dei tumori del colon-retto, ovvero anticorpi diretti contro il fattore di crescita dell'EGF (132) (133) (134) –

Sono in corso studi di fase II i cui risultati non sono ancora disponibili e che utilizzano cetuximab nel trattamento dei carcinomi dell'esofago in fase localmente avanzata o metastatica come seconda linea dopo trattamento chemioterapico o radiochemioterapico –

In particolare, lo studio *ongoing* dello SWOG con cetuximab in II linea in pazienti metastatici già pretrattati, lo studio al MSKCC con cetuximab in seconda linea e in associazione a chemioterapia con CPT-11 e cis-platino, uno studio al Dana Farber con radiochemioterapia preoperatoria (cis-platino e CPT-11) insieme a cetuximab –

Contro EGF receptor, oltre all'utilizzo degli anticorpi monoclonali, sono stati utilizzati anche i TK inhibitors: i dati prodotti sono frutto di studi di fase II su piccoli numeri e pubblicati sottoforma di

abstract; con gefitinib i dati sembrano incoraggianti con margini di attività ~ 10% sia per i tumori dell'esofago che della giunzione gastro-esofagea (135) –

Altra molecola in corso di investigazione è l'anticorpo antiVEGF (136) –

Gli studi sono limitati a pazienti con istopatologia di tipo adenocarcinoma considerati i dati presenti nel trattamento dei tumori squamosi del polmone in cui si è avuto un eccesso di sanguinamento: si è deciso pertanto in via cautelativa di impiegare l'antiVEGF solo nell'adenocarcinoma (137) –

I dati sembrano incoraggianti e in futuro si pensa di poter ulteriormente implementare l'introduzione di questi nuovi farmaci, portandoli sempre più nelle fasi più precoci di malattia come già è stato fatto da Dana Farber con il cetuximab, andando a ricercare le correlazioni tra mutazioni che possono predire la risposta al trattamento con i nuovi farmaci –

Algoritmo Terapeutico Riassuntivo

Considerazioni introduttive

A tutt'oggi il carcinoma dell'esofago viene diagnosticato in fase tardiva: alla diagnosi oltre il 70% dei casi presenta uno stadio localmente avanzato (malattia T₃ – T₄ e/o linfonodi patologici) –

Il ritardo diagnostico può giustificare almeno in parte il modesto vantaggio in sopravvivenza registrato nell'ultimo decennio, certamente inferiore a quanto ottenuto con le terapie integrate in altre patologie neoplastiche –

Dal punto di vista nosologico, le *forme squamocellulari* dovrebbero essere distinte dagli *adenocarcinomi* non solo per diversa patogenesi, localizzazione e incidenza, ma anche dal punto di vista della genetica molecolare –

Allo stato attuale i due istotipi non hanno però dimostrato nella maggioranza degli studi clinici sostanziali differenze in termini terapeutici e prognostici, per cui raramente vengono sottoposti ad approcci terapeutici diversificati –

Dal punto di vista terapeutico ogni singolo caso clinico dovrebbe essere discusso collegialmente tra oncologo medico, radioterapista e chirurgo una volta terminata la stadiazione; questo approccio

multimodale implica che la patologia esofagea debba essere seguita possibilmente in un Centro dotato di chirurgia toracica di livello elevato e di personale medico dedicato –

La prognosi rimane particolarmente severa in fase metastatica, con sopravvivenza mediana di 3-4 mesi, non modificata in modo significativo dai trattamenti medici sistemici attuali –

Circa la metà dei pazienti con neoplasie esofagee viene diagnosticata *d'emblè* in fase metastatica, mentre oltre il 50% dei casi con malattia localmente avanzata all'esordio sviluppa secondarismi a distanza durante il follow-up –

In futuro, una reale possibilità di migliorare i risultati potrà essere quella di meglio definire dal punto di vista molecolare le caratteristiche che differenziano il carcinoma squamoso dall'adenocarcinoma –

Direzioni principali da esplorare riguardano il miglioramento della selezione dei pazienti e dell'efficacia dei trattamenti mediante valutazione delle determinanti predittive della biologia tumorale e dell'efficacia del trattamento (TS, ERCC1, DPD, GST-Pi, espressione genica e polimorfismi), impiego di terapie bersaglio come gli inibitori orali dell'EGFR tirosin-chinasi (gefitinib, erlotinib), gli anticorpi monoclonali anti-VEGF (bevacizumab), vaccinoterapia (Mage-3) e integrazione delle terapie bersaglio con chemioterapia e radioterapia (cetuximab, matuzumab) –

Tumori dell'Esophago Cervicale

- a. i pazienti con *carcinoma squamocellulare* del tratto cervicale in fase iniziale (***Stadio I – II***) o localmente avanzata (***Stadio III***) potenzialmente operabile, al fine di evitare una chirurgia mutilante, potrebbero essere sottoposti ad un approccio concomitante radiochemioterapico esclusivo (schema consigliato: cisplatino-fluorouracile in infusione continua x 3-4 cicli associato a radioterapia 45-50Gy (1.8.- 2Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) + eventuale 15-20Gy (1,8 – 2Gy/die) di dose *boost* su T mediante piccolo volume con tecnica a ERT o mediante brachiterapia (BRT) endoluminale LDL (*low-dose-rate*) o,

preferibilmente, HDR (*high-dose-rate*) con intervallo di 2 settimane dal completamento della ERT e senza associazione chemioterapica –

- b. una eventuale laringoesofagectomia totale di salvataggio potrebbe essere presa in considerazione nei casi di residuo di malattia o in caso di ricaduta solo loco-regionale –
- c. i pazienti con *carcinoma squamocellulare* del tratto cervicale in fase localmente avanzata (*Stadio III*) non operabile, potrebbero essere proposti per un approccio concomitante radiochemioterapico esclusivo –
- d. l'intervento di laringoesofagectomia totale sarebbe riservata, in casi selezionati, qualora persistesse malattia –

Tumori dell'Esophago Toracico

Stadi early (Tis, T1aN0) e Stadio I – IIA

- a) negli stadi *early (Tis, T1aNo)*, sia nelle *forme squamose* che nell'*adenocarcinoma*, la chirurgia radicale (esofagectomia ± linfadenectomia) è a tutt'oggi il trattamento standard –
- b) negli stadi *early (Tis, T1aNo)* non suscettibili di chirurgia per controindicazioni mediche, può essere prospettata, nei centri ove questo è possibile, una terapia fotodinamica (PDT), o, in alternativa, una radioterapia con fasci esterni (ERT) con intento esclusivo –
- c) negli stadi iniziali (*I – IIA*) il trattamento standard, sia nelle *forme squamose* che nell'*adenocarcinoma*, resta la chirurgia radicale (esofagectomia ± linfadenectomia), con sopravvivenze a 5 anni dopo resezione Ro del 35-40%; nei casi con coinvolgimento linfonodale regionale questa percentuale non supera il 25% –
- d) nei pazienti con controindicazioni mediche alla chirurgia, prevalentemente nelle *forme squamose*, può essere proposta in alternativa una radiochemioterapia definitiva –
- e) nei pazienti sottoposti a chirurgia, in assenza di studi clinici controllati adeguati per potenza statistica, non esiste a tutt'oggi un'indicazione per un trattamento post-operatorio chemio e/o radioterapico, se si escludono casi selezionati (ad es. dopo resezioni R1 o R2, o pazienti con

linfonodi patologicamente interessati all'atto chirurgico e con lesioni dell'esofago distale e della giunzione gastro-esofagea (138) –

Tumori dell'Esophago Toracico e dell'Esophago Distale

Stadio IIB – III (potenzialmente operabile)

- a) nelle forme localmente avanzate potenzialmente operabili, l'approccio chirurgico radicale d'embliè potrebbe definirsi un trattamento subottimale, considerata la mancata radicalità chirurgica nel ~ 30% dei pazienti pT3 e nel 50% dei casi pT4: in queste situazioni, anche in caso di resezione chirurgica radicale Ro, la sopravvivenza dei pazienti a 5 anni è inferiore al 15% –
- b) in pazienti con un adeguato *performance status*, sia nelle *forme squamose* che nell'*adenocarcinoma*, un trattamento neoadiuvante radiochemioterapico concomitante seguito da chirurgia può rappresentare l'approccio più indicato, in grado di consentire elevate remissioni complete patologiche (pCR), premessa indispensabile per una lunga sopravvivenza –
- c) il trattamento radioterapico preoperatorio prevede la somministrazione di radioterapia con tecnica a fasci esterni (ERT) di 45-50Gy (1.8-2Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) –
- d) prevalentemente nei pazienti con *carcinoma squamoso* e in casi selezionati di *adenocarcinoma* localmente avanzati potenzialmente operabili e responsivi ad un trattamento radiochemioterapico d'induzione, è possibile omettere il tempo chirurgico e proseguire il trattamento chemioradioterapico concomitante (solitamente x 4 cicli di chemioterapia associata a radioterapia per una dose totale di 60Gy in frazioni di 1.8 – 2Gy/die) –
- e) in particolar modo nell'*adenocarcinoma* può essere avviato un programma di terapia perioperatoria mediante chemioterapia neoadiuvante con regimi terapeutici a 2-3 farmaci (ad

es. cisplatino + fluorouracile, schema ECF) per 2-3 cicli complessivi, seguito da chirurgia e da eventuale chemioterapia o chemioradioterapia adiuvante, seguendo le indicazioni delle Linee Guida AIOM nei tumori gastrici –

- f) la modalità terapeutica di sola chemioterapia adiuvante potrebbe essere applicata anche nei casi che presentano comorbidità tali da controindicare un approccio concomitante radiochemioterapico neoadiuvante –

Stadio IIB – III (non operabile)

- a) nei pazienti con buon *performance status*, un trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo è superiore alla sola radioterapia o ad un approccio chemio-radioterapico sequenziale –
- b) gli schemi terapeutici utilizzati sono gli stessi degli approcci neoadiuvanti e le dosi consigliate di radioterapia con tecnica a fasci esterni (ERT) raggiungono i 50.4 – 50Gy (1.8-2Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) + eventuale 15-20Gy (1.8-2Gy/die) dose-“*boost*” sul T –
- c) nei pazienti non eleggibili per un programma di chemioradioterapia concomitante, può essere proponibile una chemio-radioterapia sequenziale –
- d) la radioterapia esclusiva trova indicazione nei pazienti con scaduto *performance status*, non eleggibili per un approccio concomitante o sequenziale –

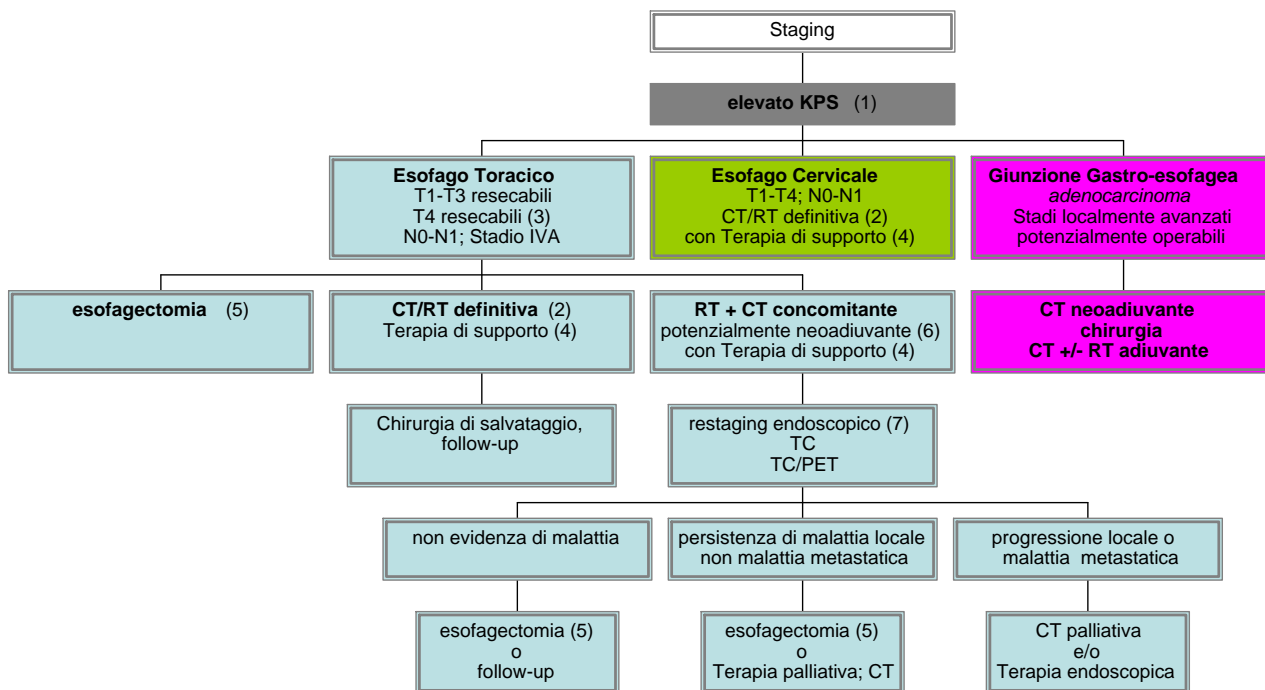
Stadio IVA – IVB

nei pazienti con malattia metastatica, condizioni cliniche permettendo, il trattamento chemioterapico è l’opzione standard, pur mantenendo finalità palliative –

- a) chemioterapia
- *Monochemioterapia*. risultati migliori sono ottenuti con cisplatino (RR ~ 20%, di breve durata, sopravvivenza mediana di 7-8 mesi) –

- *Polichemioterapia*. “doppiette” contenenti cisplatino e un secondo farmaco attivo hanno dato risposte ~ 35-45% con sopravvivenze mediane ~ 10 mesi, indipendentemente dal regime terapeutico impiegato; schemi a tre farmaci “triple” a base di cisplatino associato a due farmaci attivi (quasi sempre fluorouracile), non hanno migliorato i risultati, aumentando la tossicità –
 - nella pratica clinica, cisplatino 80-100 mg/sqm e fluorouracile 1 gr/sqm in infusione continua x 96/120 ore/28giorni, resta a tutt’oggi la combinazione di riferimento per entrambi gli istotipi *squamoso* e *adenocarcinoma* –
 - taxani (paclitaxel, docetaxel), irinotecan, vinorelbina variamente combinati a cisplatino o a suoi analoghi (carboplatino e oxaliplatino) sembrano essere le alternative più efficaci e con miglior profilo di tollerabilità –
- b) nei pazienti in *Stadio IVA*, in casi selezionati, potrebbe essere effettuato un trattamento combinato chemioradioterapico esclusivo –
- c) quando possibile, la protesi esofagea è in grado di consentire un buon rapporto costo/beneficio permettendo la ripresa della alimentazione per via orale –
- d) nelle forme vegetanti, le terapie palliative per via endoscopica possono consentire un rapido miglioramento della disfagia –
- e) un vantaggio più duraturo sul sintomo disfagia può essere raggiunto con l’impiego di brachiterapia endoluminale (BRT) con differenti programmi terapeutici
- pazienti con breve aspettativa di vita (< 6 mesi):
15-20Gy in 2-4 frazioni con HDR; 25-40Gy (0.4Gy/h) con LDR
 - pazienti con più lunga aspettativa di vita (> 6 mesi):
radioterapia a fasci esterni (ERT): 45-50Gy (1.8-2Gy/die) + brachiterapia (BRT):
10Gy (HDR) o 20Gy (LDR)
radioterapia a fasci esterni (ERT): 30Gy (3Gy/die) + brachiterapia (BRT) 10Gy
(HDR) o 20Gy (LDR)

Algoritmo Terapeutico I



Note integrative Algoritmo I

1. KPS = Karnofsky Performance Status

pz in grado di effettuare una chirurgia toraco-addominale

2. dosi RT definitiva: 45-50Gy (1.8–2Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) + eventuale 15-20Gy (1.8–2Gy/die) dose - “boost” sul T mediante piccolo volume con tecnica a fasci esterni (ERT) oppure mediante brachiterapia endoluminale LDR o, preferibilmente, HDR con intervallo, in quest’ultimo caso (BRT), di 2 settimane dal completamento della ERT e senza associazione chemioterapica

dose totale: 45–50Gy / 60–70Gy (con “boost”)

chemioterapia concomitante: schemi 5-FU-based

3. T4 resecabile: neoplasie coinvolgenti la pleura, il pericardio o il diaframma

4. supplementazione orale

5. esofagectomia transhiatale o transtoracica, o approccio chirurgico mini-invasivo

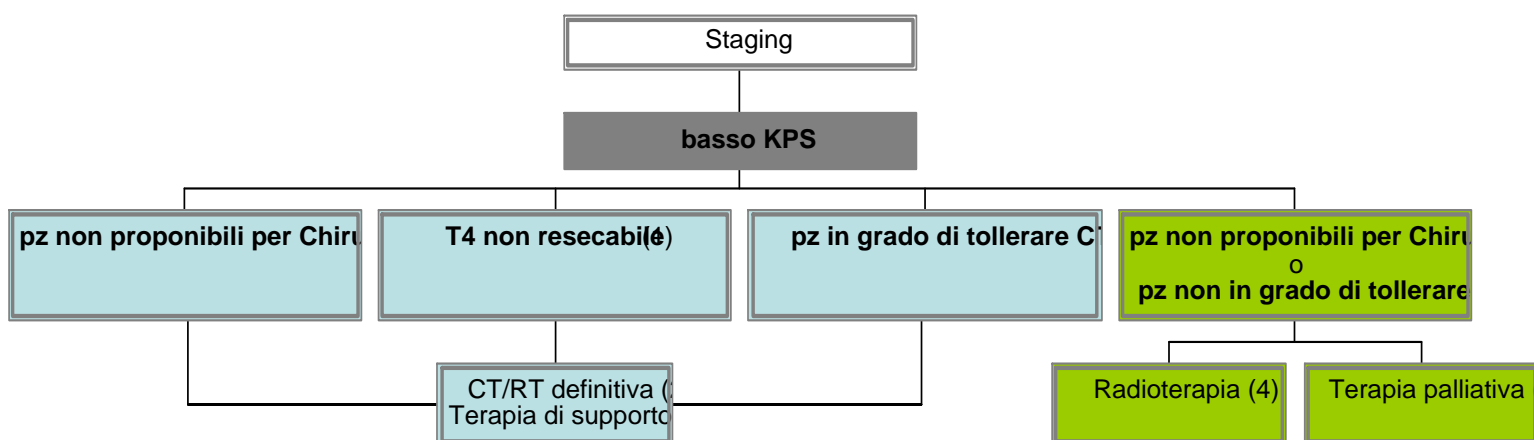
6. radio-chemioterapia neoadiuvante: 45-50Gy (1.8-2Gy/die) unicamente sul grande volume (T + linfonodi regionali)

dose totale: 45-50Gy

chemioterapia concomitante: schemi 5-FU-based

7. rivalutazione dopo almeno 4 settimane, con biopsie e brushing

Algoritmo Terapeutico II



Note integrative Algoritmo II

1. T4 non resecabile: invasione dell’aorta, trachea, cuore, grandi vasi

2. dosi RT definitiva: 45-50Gy (1.8-2Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi regionali) + eventuale 15-20Gy (1.8-2Gy/die) dose -“boost” sul T mediante piccolo volume con tecnica a fasci esterni (ERT) oppure mediante brachiterapia endoluminale LDR o, preferibilmente, HDR con intervallo, in quest’ultimo caso (BRT), di 2 settimane dal completamento della ERT e senza associazione chemioterapica
dose totale: 45-50Gy / 60-70 Gy (con “boost”)
chemioterapia concomitante: schemi 5-FU-based
3. supplementazione orale
4. schedule possibili (ERT): 50Gy (1.8-2Gy/die); 30Gy (3.0Gy/die); 20Gy (4.0Gy/die)
schedule possibili (BRT): pazienti con breve aspettativa di vita (< 6 mesi): 15-20Gy in 2-4 frazioni con HDR; 25-40Gy (0.4Gy/h.) con LDR
pazienti con più lunga aspettativa di vita (> 6 mesi): ERT 45-50Gy (1.8-2Gy/die) + BRT 10Gy (HDR) o 20Gy (LDR); ERT 30Gy (3.0Gy/die) + BRT 10-20Gy (HDR/LDR)
5. Terapia palliativa: stent, laser, terapia fotodinamica, radioterapia come da Nota 4, nutrizione enterale, terapia antalgica, terapie emostatiche (RT, chirurgia e/o terapia endoscopica), dilatazione esofagea

Bibliografia

1. Sheryl L. Parker, Tony Tong, Sherry Bolden, et al: “*Cancer Statistics*”. 1997; 47: 5-27 –
2. National Cancer Institute of Canada: “*National Cancer Institute of Canada: Cancer Statistics 2001*”.

3. Blot WJ: "*Esophageal cancer trends and risk factors*". *Seminars in Oncology* 1994; 21: 403-410 –
4. Blot WJ: "*Alcohol and cancer*". *Cancer Res* 1992; 52: 2119s-2123s –
5. 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 –
1. 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 –
2. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al: "*Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus*". *Br J Surg* 1996; 83: 1174 –
3. Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR: "*Does achalasia predispose to cancer of the esophagus?*". *Chest* 1992; 102: 1013 –
9. Spechler SJ: "*Clinical Practice. Barrett's Esophagus*". *N Engl J Med* 2002; 346: 836 –
10. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al: "*Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review*". *Gastroenterology* 2002; 122: 26 –
11. VanRensburg SJ: "*Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer*". *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 243-251 –
12. 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 –
13. Haggitt RC: "*Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma*". *Hum Pathol* 1994; 25-982 –
14. 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.
15. Rosen N: "*The molecular basis of cellular transformation: implication for esophageal carcinogenesis*".

- Semin Oncol 1994; 21: 416-424 –
16. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, et al: “*Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett’s esophagus*”. Gastroenterology 2002; 122: 1101 –
 17. Lightdale CJ: “*Diagnosis of esophagogastric tumors*”. Endoscopy 1996; 28: 22-26 –
 18. 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 –
 19. Lightdale C.: “*Stage for esophageal cancer I: endoscopic ultrasonography*”. Semin Oncol 1994; 21: 438-446 –
 20. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al: “*Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma*”. Radiology 1983; 146: 433 –
 21. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB: “*Esophageal imaging by MR and CT: study of normal anatomy and neoplasms*”. Radiology 1985, 156: 727 –
 22. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al: “*Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy*”. Br J Cancer 1998, 78: 521 –
 23. 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 –
 24. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al: “*Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer*”. Ann Thorac Surg 1997; 64: 765 –
 25. Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, et al: “*The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer*”. Acta Chem Scand 1982; 148: 363 –
 26. UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro). TNM-Classificazione Tumori Maligni 2002; Ed. 6° –

27. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al: "Treatment outcomes of resected esophageal cancer". *Ann Surg* 2002 Sept; 236 (3): 376-84; discussion 384-5 –
28. Incarbone R, Bonavina L, Saino G, Bona D, Peracchia A: "Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus". *Surg Endosc* 2002; 16: 263-266 –
29. Peracchia A, Bonavina L: "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction". EDRA, Milano, 2000 –
30. Kirby J: "Quality of life after oesophagectomy: the patients' perspective". *Dis Esoph* 1999; 12: 168-171 –
31. Bonavina L, Bona D, Binyom P, Peracchia A: "A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma". *J Surg Res* 2004; 117: 52-57 –
32. Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700 –
33. Posner MC, Forastiere A, Minsky BD: "Cancer of the Esophagus". *Cancer – Principles & Practice of Oncology* 2005; Ed. 7°: 861-909 –
34. Bonavina L, Incarbone R, Bona D, Peracchia A: "Esophagectomy via laparoscopy and transmediastinal endodissection". *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2004; 14: 13-16 –
35. DeMeester T: "Esophageal carcinoma: current controversies". *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 217-233 –
36. Peracchia A, Rosati R, Bonavina L, et al: "Recent advances in disease of esophagus". Monduzzi Ed, Bologna 1995 –
37. 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 –
38. 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 –

39. 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; review –
40. 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 –
41. Peracchia A, Bonavina L, Ruol A, Stein H: “*Esophageal cancer: a European perspective*”. Recent Results in Cancer Research 2000; vol. 155: 119-122; Springer-Verlag, Berlin –
42. Lerut T, Coosemans W, Dekker G, et al: “*Surgical techniques*”. J Surg Oncol 2005 Dec; 92 (3): 218-29; review –
43. Metzger R, Bollschweiler E, Vallbohmer D, et al: “*High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality?*”. Dis Esoph 2004; 17: 310-314 –
44. Bonavina L, Bona D, Luporini A, Navoni N, Zucali R: “*Surgery for esophageal carcinoma and the role of neoadjuvant therapy*”. Acta Bio Medica 2003; 74 (suppl. 2): 15-20 –
45. Law S, Wong J: “*Use of minimally invasive oesophagectomy for cancer of the oesophagus*”. Lancet Oncol 2002; 3: 215 -
46. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al: “*Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma*”. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD001799. DOI: 10.1002/14651858. CD001799 –
47. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D: “*Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer*”. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001556. DOI: 10.1002/14651858. CD001556.pub2 –
48. 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 –

49. 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 –
50. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al: "*Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma*". Cancer 2001; 91 (11): 2165-2174 –
51. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski 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 –
52. Fiorica F et al: "*Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis*". Gut 2004; 53 (7): 925-930 –
53. Munro AJ: "*Oesophageal cancer: a view over overviews*". The Lancet 2004; 364 (9434): 566-568 –
54. Berger AC, Scott WJ, Freedman G, et al: "*Morbidity and mortality are not increased after induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with esophageal cancer*". Semin Oncol. 2005; 32: S16-20 –
55. 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 –
56. 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 –
57. 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 –

58. 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 –
59. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: "*Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102)*".
Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 130a, abstract 519 –
60. 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 2006 Jan 20; 24 (3): 531 –
61. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: "*Randomized Phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102)*". ASCO Annual Meeting 2002; abstr. 519 –
62. 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 -
63. 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 –
64. 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 –
65. 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 –

66. 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 –
67. 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 –
68. 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 –
69. 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 –
70. 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 –
71. 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 –
72. 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 –
73. 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 –
74. Hancock SL, Glatstein E: “*Radiation therapy of esophageal cancer*”. *Semin Oncol* 1984; 11:144 –

75. 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 –
76. 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 –
77. Roussel A, Haegele P, Paillot B: “*Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer*”. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 199 –
78. Daly JM, Karnel LH, Menck HR: “*National Cancer Data Base Report on esophageal carcinoma*”. Cancer 1996; 78: 1820-8 –
79. 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 –
80. 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 –
81. 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 –
82. 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 2002; 20. 11667-1174 –

83. 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 –
84. Wasik MW; Seminars in Oncology 2005 –
85. Sasse AD: "*Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis*". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64 (3) –
86. Arnold C and Richter MP: "*The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer*". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16 (6): 1595-1599 –
87. Campos AC, Butters M, Meguid MM: "*Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients*". Head & Neck 1990; 137-42 –
88. Fietkau R, Iro H, Sailer O, Sauer R: "*Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer*". Recent Results in Cancer Research 1991; 269-82 –
89. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, et al: "*The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy*". Int J Rad Oncol Biol Phys 1996; 1205-9 –
90. Lee JH, Machtay M, Unger LO, et al: "*Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck*". Arch.Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 871-5 –
91. 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 –
92. Lees J: "*Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study*". European Journal of Cancer Care 1997: 45-9 –
93. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S: "*Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation*". Nutrition 1992; 13-8 –

94. Mekhail TM, Adestein DJ, Rybicki LA, et al: “*Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma*”. *Cancer* 2001; 1785-90 –
95. Roberge C., Tran M., Massoud C, et al: “*Quality of life and home enteral tube feeding: a French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer*”. *Br J Cancer* 2000; 82 (2): 263-269 –
96. WASA M: “*Nutritional assessment of patients with esophageal cancer. Nutritional assessment index (NAI) to estimate nutritional conditions in pre-and postoperative period*”. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983; 84: 1031–
97. 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 Aug 2; 91 (3): 447-52 –
98. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME: “*Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy*”. *Head and Neck*. 2005 Aug; 27 (8): 659-68 –
99. Heatley RV, Williams RHP, Lewis MH: “*Preoperative intravenous feeding. A controlled trial*”. *Postgrad Med J* 1979; 55: 541 –
100. Senft M., Fietkau R., Iro H., Sailer D. and Sauer R.: “*The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients*”. *Support Care Cancer* 1993; 1 (5): 272-275 –
101. Page RD, Oo AY, Russell GN and Pennefather SH: “*Intravenous hydration naso-jejunal enteral feeding after esophagectomy: a randomised study*”. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22 (5): 666-672 –
102. Van Bokhorst-De Van Der Schueren M.A.E., Quak J.J., Von Blomberg-Van Der Flier B.M.E., 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 –

103. Lim STK, Choa G, Lam KH, et al: "*Total parenteral nutrition versus gastrostomy in the perioperative preparation of patients with carcinoma of the esophagus*". Br J Surg 1981; 68-69 –
104. Aiko S, Yoshizumi Y, Sugoira Y, et al.: "*Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery*". Surg Today 2001; 31 (11): 971-978 –
105. Burt M.E., Stein T.P., Brennan M.F.: "*A controlled, randomized trial evaluating the effects of enteral and parenteral nutrition on protein metabolism in cancer bearing man*". J Surg Res 1983; 34: 303 –
106. Pearlstone DB, Lee JI, Alexander RH, et al: "*Effect of Enteral and parenteral nutrition on amino acid levels in cancer patients*". J P E N 1985; 3: 204-8 –
107. Wehrmann U., Saeger H.D. "*Chirurgische Nachuntersuchung und Endoscopie*". Chirurg 2002; 73: 23-31 –
108. Yoshida M, Hanashi T, Momma K, et al: "*Endoscopic mucosal resection for radical treatment of oesophageal cancer*". Gan To Kagaku Ryoho 1995; 22: 847 –
109. Moses FM, Peura DA, Wong RK, et al: "*Palliative dilation of esophageal carcinoma*". Gastrointest Endosc 1985; 31: 61 –
110. 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 –
111. Burke MJ, et al: "*Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death*". Gastrointest Endosc 1996; 43 (1): 29-32 –
112. 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 –
113. 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 –

114. Lowe A.S., Sheridan M.B. “*Esophageal stenting*”. *Seminars in Interventional Radiology*. 2004, 21: 157-166 –
115. Segalin A, Bonavina L, Carazzone A, et al: “*Improving results of esophageal stenting: a study on 160 consecutive unselected patients*”. *Endoscopy* 1997; 29: 701 –
116. 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 –
117. 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 –
118. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2006 –
119. 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 –
120. 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 –
121. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al: “*Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma*”. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol* 1996; 14: 164 –
122. 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 –
123. 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 –

124. 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 –
125. Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, et al: “*Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized trial*”. *Proc ASCO* 1997; 16: 277 –
126. 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 –
127. 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 –
128. 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 –
129. 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 –
130. 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 –
131. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al: “*Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF*”. *Br J Cancer* 2005 Jun 6; 92 (11): 1976-83 –

132. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M, et al: “*Clinical implications of the EGF receptor/ligand system for tumor progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options*”. *Cancer Res* 2003; 62: 115-132 –
133. Anderson MR, Jankowski JA: “*The treatment, management and prevention of oesophageal cancer*”. *Exp Opin Biol Ther* 2001; 1: 1017-1028 –
134. Aloia TA, Harpole DHJ, Reed CE, et al: “*Tumor marker expression is predictive of survival in patients with esophageal cancer*”. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 859-866 –
135. Doi T, Koizumi W, Siena S, et al: “*Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD 1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer*”. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 258; abstr 1036 –
136. Hyodo I, Doi T, Endo H, et al: “*Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer*”. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2041-2045 –
137. McDonnell CO, Bouchier-Hayes DJ, Toomey D, et al: “*Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on angiogenesis in oesophageal cancer*”. *Br J Surg* 2003 Nov; 90 (11): 1373-8 –
138. Macdonald J.S. 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 –