



Linee guida

TUMORI DELL'ESOFAGO

Edizione 2018




Coordinatore	Alberto G. Luporini	Centro Multidisciplinare di Alta Specialità Tumori dell'Apparato Digerente Superiore Oncologia Medica II - IRCCS Policlinico - San Donato Milanese – Milano
Segretario	Emanuele Asti	Centro Multidisciplinare di Alta Specialità Tumori dell'Apparato Digerente Superiore Centro per le Malattie dell'Esophago - IRCCS Policlinico San Donato - Milano
Estensori	Paolo Bidoli	Oncologia Medica - Ospedale San Gerardo - Monza
	Luigi Bonavina	Centro Multidisciplinare di Alta Specialità Tumori dell'Apparato Digerente Superiore Centro per le Malattie dell'Esophago - IRCCS Policlinico San Donato - Milano
	Federico Bozzetti	Scuola di specializzazione in Oncologia medica - Università degli Studi - Milano
	Felice Cosentino	Gastroenterologia e di Endoscopia digestiva - Ospedale San Giuseppe - Milano
	Fabrizio Lombardi	Centro Multidisciplinare di Alta Specialità Tumori dell'Apparato Digerente Superiore UO Radioterapia - IRCCS Policlinico - San Donato Milanese - Milano
	Felice Pasini	Oncologia Medica - Azienda ULSS 18 - Rovigo
	Marco Platania	Oncologia Medica 2 - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano
Revisori	Stefano Cascinu	Oncologia Medica - A.O.U. Umberto I-Lancisi-Salesi - Ancona
	Stefano Ferrero Bogetto	SIAPEC Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche - Università -Milano
	Alessandro Gava	AIRO Radioterapia Oncologica- Ospedale Cà Foncello- Treviso
	Mario Mandalà	Oncologia Medica - Ospedali Riuniti - Bergamo
	Alberto Peracchia	Chirurgia Generale e Mini-Invasiva - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
	Massimo Ruge	SIAPEC Dipartimento di Medicina - Università - Padova
	Pasquale Spinelli	Gastroenterologia - Centro Medico Visconti di Modrone - Milano

Come leggere le raccomandazioni

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

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

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

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

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

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

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Introduzione	7
2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e aspetti di prevenzione	7
3. Inquadramento diagnostico	10
4. Figure.....	18
5. Trattamento dello Stadio iniziale e localmente avanzato operabile.....	26
5.1 Terapia chirurgica	26
5.2 Terapia neoadiuvante e chemioradioterapia alternativa alla chirurgia	29
5.3 Terapia adiuvante	38
5.4 Terapia perioperatoria	40
6. Trattamento dello Stadio localmente avanzato non operabile	40
7. Carcinoma dell'esofago cervicale	42
8. Trattamento dello Stadio avanzato e delle recidive	42
8.1 Supporto nutrizionale	42
8.2 Terapie palliative	44
8.3 Terapia sistemica della malattia metastatica	46
9. Carcinoma dell'esofago a piccole cellule	50
10. Follow-Up.....	51
11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	54
12. Cure palliative precoci.....	56
12. Bibliografia	57

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

1. Introduzione

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

Ai fini di giungere ad un elaborato comune, è stato organizzato nel 2006 a Milano un Congresso Nazionale in cui sono state presentate e discusse le evidenze scientifiche pubblicate in letteratura e le esperienze di gruppi di lavoro italiani da molti anni impegnati in questo settore (*Bonavina, Luporini, Zucali 2007¹*).

Al congresso è seguita l'elaborazione della prima edizione delle Linee Guida pubblicata on-line dall'AIOM nel 2006 a cui ha fatto seguito la revisione annuale dell'elaborato.

L'attuale edizione costituisce l'aggiornamento 2018 ad opera dello stesso gruppo di lavoro coordinato da Segretario Scientifico a cui si è aggiunta la collaborazione di oncologi medici da anni dedicati alla patologia.

2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e aspetti di prevenzione

Incidenza

Neoplasia relativamente rara, all'ottavo posto nel mondo, incidenza complessiva ~ 3-4 casi/100.000 abitanti (*Kamangar 2006²*).

In USA si stimano 37.640 nuovi casi/anno di tumori del tratto digerente superiore (esofago, giunzione gastro-esofagea, stomaco), 16.640 nuovi casi/anno di carcinoma dell'esofago e 14.500 decessi per carcinoma dell'esofago (*ACS 2010³*); nell'Unione Europea si stimano 43.700 nuovi casi/anno e 20.750 decessi negli uomini e 6.950 nelle donne, con considerevole variabilità geografica (3/100.000 in Grecia, >10/100.000 in Francia) (*Bosetti 2008⁴*).

Attualmente risulta più frequente il terzo distale dell'esofago ove spesso è coinvolta la giunzione gastro-esofagea (GEJ), espressione della recente incrementata incidenza di adenocarcinoma rispetto alla variante squamocellulare (*NCI 2008⁵, Bollschweiler 2001⁶*).

In Italia, stime recenti dei Registri Tumori indicano 2.025 nuovi casi/anno nel sesso maschile e 548 casi/anno nel sesso femminile con tassi più elevati nelle regioni del Nord-Est ed in Lombardia, più bassi nelle regioni del meridione. In Italia la mortalità si attesta a 3-5/100.000 abitanti con un numero di decessi maggiore di 6-7 volte negli uomini rispetto alle donne.

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

Sesso

Colpito principalmente il sesso maschile con rapporto 2-5/1. Fatta eccezione per alcune segnalazioni relative al minor rischio correlato all'allattamento e al ruolo protettivo degli ormoni estrogeni sul reflusso gastro-esofageo, non vi sono dati esaustivi relativi alla minore incidenza del tumore dell'esofago nel sesso femminile.

Età

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

Razza

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

Sede Anatomica

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

Eziologia

I fattori di rischio per il tumore dell'esofago variano in relazione alle diverse aree geografiche, a testimonianza del fatto che esistono differenze di natura socioeconomica. Inoltre, esiste una variabilità tra regioni a elevata e a bassa incidenza.

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

Fattori di rischio principali ad oggi conosciuti per l'adenocarcinoma dell'esofago: il reflusso gastro-esofageo e la sua complicanza più severa, l'esofago di Barrett (*Hvid-Jensen 2011*⁹). Entrambe queste condizioni risultano in aumento a partire dai primi anni '90 e probabilmente l'incremento di entrambi questi fattori ha contribuito all'incremento dell'adenocarcinoma esofageo.

Alcool

Aumenta il rischio di carcinoma squamoso dell'esofago ma non di adenocarcinoma (*Blot 1992*¹⁰). La possibilità di sviluppare un carcinoma squamoso correla con la quantità di alcol assunto e, nei forti bevitori, il rischio relativo varia tra 3.0 e 7.5.

Tabacco

Rischio 5-10 volte maggiore nei fumatori; rischio strettamente correlato al numero di sigarette consumate e agli anni complessivi di abitudine al fumo. Rappresenta l'agente eziologico responsabile di tumore dell'esofago in ~ 1/3 dei casi. Il rischio di carcinoma squamoso dell'esofago in soggetti che consumano contemporaneamente bevande alcoliche e sigarette risulta aumentato fino a 100 volte (azione sinergica di cancerogeni nelle bevande alcoliche e nelle sigarette, maggior numero di lesioni critiche al DNA, riduzione capacità riparativa dei sistemi di controllo) Anche lo sviluppo dell'adenocarcinoma correla con l'esposizione al fumo ma in misura meno rilevante e tuttavia, a differenza di quanto avviene per il carcinoma squamoso, il rischio non declina rapidamente con la cessazione del fumo, mantenendosi elevato anche per decenni (*Castellsague 1999*¹¹).

Dieta e Stili di Vita

Ruolo teoricamente protettivo di frutta e verdura, arricchimento della dieta con beta carotene, vitamina E e selenio. Il rischio sembra incrementato in carenza di stato nutrizionale e aumentata assunzione di carni rosse (*Blot 1993*¹², *Engel 2003*¹³, *Cross 2007*¹⁴).

È possibile che fattori dietetici e stili di vita errati possano correlarsi allo sviluppo del tumore esofageo. Mentre, ad esempio, un esercizio fisico intenso ed episodico può aggravare il reflusso gastro-esofageo, una regolare attività fisica si associa a una minore incidenza sia di esofagiti erosive e di obesità (grazie all'aumentata sensibilità all'insulina e alla riduzione dello stato infiammatorio), sia del rischio di carcinoma dell'esofago (*Singh 2014*¹⁵). Alcuni alimenti possono favorire l'incremento ponderale e il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (grassi, cioccolato), facilitando così il reflusso acido. Una dieta ipercalorica, il consumo di bevande molto calde e di cibi fritti/cotti a temperature elevate e lo scarso apporto di frutta, fibre e vegetali possono promuovere direttamente o indirettamente lo sviluppo dell'adenocarcinoma. Anche cibi conservati sottosale e contenenti nitriti sono associati allo sviluppo del tumore, mentre si è osservata una minore incidenza nei soggetti che consumano abitualmente caffè (*Navarro Silvera 2011*¹⁶).

Obesità, Reflusso gastroesofageo ed Esofago di Barrett

L'obesità è il principale fattore di rischio per il reflusso acido, il che spiega, almeno in parte, l'associazione con l'adenocarcinoma dell'esofago. L'associazione tra obesità (specie quella addominale) e rischio di sviluppare un tumore all'esofago è stata valutata in diversi studi epidemiologici (*Singh 2013*¹⁷) e risulta simile nei due sessi.

Un elevato indice di massa corporea rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di adenocarcinoma dell'esofago, probabilmente per una maggior incidenza della malattia da reflusso gastroesofageo che si presenta nei soggetti obesi.

Principale fattore di rischio correlato allo sviluppo di adenocarcinoma dell'esofago è rappresentato dalla malattia da reflusso gastroesofageo (eccessiva esposizione della mucosa al contenuto gastrico – acido cloridrico, pepsina, acidi biliari -) con possibile conseguente sviluppo di esofagite peptica.

L'esofagite peptica predispone all'esofago di Barrett (sostituzione epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato con epitelio colonnare metaplastico) che rappresenta il fattore singolo di rischio più importante di adenocarcinoma esofageo (*Dulai 2002*¹⁸); nei pazienti con esofago di Barrett il rischio è 2-3 volte superiore rispetto a pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo di lunga data in assenza di Barrett (*Solaymani-Dodaran 2004*¹⁹). Il maggior rischio di progressione maligna è nei maschi >50 anni, in presenza di ulcerazioni, stenosi e/o displasia. Nei pazienti con esofago di Barrett il rischio di adenocarcinoma esofageo è pari a 0.45%. Fattori di rischio indipendenti sono il sesso maschile, l'età avanzata >75anni, il grado di displasia (*de Jonge 2010*²⁰).

Vi è generale consenso che tumori rilevati in corso di sorveglianza endoscopica siano associati a migliore sopravvivenza rispetto a quelli diagnosticati in pazienti sintomatici (*Incarbone 2002*²¹).

Infezioni

Diversi studi documentano una correlazione tra infezione da *Helicobacter pylori* e carcinoma dell'esofago: sembra esistere un'inversa associazione tra infezione da *Helicobacter pylori* CagA-positiva (cytotoxin-associated antigen A) e il rischio di sviluppare esofagiti erosive, esofago di Barrett e adenocarcinoma esofageo (*Rubenstein 2014*²²).

L'infezione e la conseguente infiammazione gastrica provocano una riduzione della secrezione acida attraverso la produzione di citochine locali e lo sviluppo di atrofia gastrica che a sua volta favorirebbe una minore incidenza di adenocarcinoma dell'esofago per riduzione di reflusso acido in esofago e produzione di un ormone secreto dallo stomaco, la grelina, che stimola l'appetito favorendo l'obesità (*Wren 2007*²³).

Negli ultimi decenni si è assistito ad un deciso declino delle infezioni da HP nei Paesi occidentali, a causa di un ampio utilizzo delle terapie antibiotiche: ciò potrebbe aver contribuito ad incrementare l'incidenza sia dell'obesità (l'aumento della secrezione di grelina e del peso corporeo è frequente dopo eradicazione di HP) sia dell'adenocarcinoma esofageo a causa dell'incrementato reflusso gastroesofageo (*de Martel 2006*²⁴).

Dati controversi infine, riguardano il potenziale ruolo dell'infezione da HPV nello sviluppo del carcinoma squamoso dell'esofago.

Fattori Genetici

Tilosi

Sindrome rara a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da ipercheratosi palmo-plantare e papillomatosi esofagea.; Il 95% dei soggetti sviluppa un carcinoma squamoso dell'esofago prima dei 65 anni di età (*Risk 1999*²⁵).

Precedente patologia esofagea

Sindrome di Plummer-Vinson

Sindrome caratterizzata da esofagite, anemia ferropriva, cheilosi, coilonichia, glossite, fragilità ungueale. Lo sviluppo di carcinoma dell'esofago o dell'ipofaringe rappresenta ~ 10% dei soggetti (*Ribeiro 1996*²⁶).

Acalasia

Patologia caratterizzata da alterata motilità della muscolatura esofagea e mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore. Il 14-16% dei soggetti può presentare un carcinoma squamoso dell'esofago dopo ~ 20 anni (*Peracchia 1991*²⁷, *Aggestrup 1992*²⁸). Il rischio di sviluppare un carcinoma esofageo è sino a 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Lesioni da caustici

Predisposizione allo sviluppo di carcinoma dell'esofago nell'1-7% dei pazienti con anamnesi di ingestione di caustici. Il periodo di tempo intercorrente tra ingestione e comparsa di carcinoma, principalmente al terzo medio dell'esofago, può avere una lunga latenza di 40-50 anni.

3. Inquadramento diagnostico

Il carcinoma squamocellulare e l'adenocarcinoma rappresentano gli istotipi più frequenti (*International Classification of Diseases for Oncology*²⁹).

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

L'adenocarcinoma, frequentemente insorto su esofago di Barrett, tende ad essere localizzato al terzo distale, associato spesso a quadri di metaplasia intestinale e displasia (*Haggitt 1994*³⁰).

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

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

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

Precursore di carcinoma e marcatore di rischio elevato per cancro è la displasia ad alto grado, comprendente tutte le forme di trasformazione neoplastica non invasiva dell'epitelio nella mucosa di Barrett (*Spechler 1994*³¹).

Dal punto di vista molecolare, l'istotipo squamoso presenta un *pattern* biologico differente dal carcinoma della giunzione gastro-esofagea, dall'adenocarcinoma del cardias e dello stomaco (*Rosen 1994*³²).

La variante squamosa sembra presentare un andamento più aggressivo rispetto all'adenocarcinoma negli stadi iniziali, l'andamento appare sovrapponibile negli stadi avanzati (dati VACCR) (*Gupta 2007*³³).

Una maggior aggressività del carcinoma squamoso sembra evidenziarsi anche in studi di sopravvivenza dei pazienti, mentre non sembrano esservi differenze significative tra carcinoma del cardias e dell'esofago distale (dati SEER) (*Whitson 2008*³⁴).

Rx baritata delle prime vie digestive

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

Esófagogastroscofia

L'esame endoscopico corredato da prese biotiche della lesione sospetta mostra elevata specificità e sensibilità in entrambe le forme, invasive e non-invasive.

Tutte le lesioni messe in evidenza dall'esofagoscopia devono essere sottoposte a biopsia e brushing: la valutazione cito-istologica raggiunge accuratezza diagnostica ~ 100%, superiore sia alla sola citologia (88%) che alla sola istologia (94%) (*Zargar 1991*³⁵) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	L'esame endoscopico e biptico del tratto digerente superiore mediante endoscopio flessibile è l'esame strumentale raccomandato quale procedura diagnostica di scelta nei pazienti con sospetto carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago (35).	Positiva forte

Ecoendoscopia esofagogastrica (EUS)

Utile nella valutazione dell'infiltrazione parietale della neoplasia (T) e dell'interessamento dei linfonodi (N) regionali, mostra accuratezza ~ 85% del T, ~ 79% dell'N (*Lightdale 1994*³⁶).

E' l'esame che presenta la maggior sensibilità ed accuratezza nella valutazione della diffusione mucosa e sottomucosa (80-90%), indispensabile nelle lesioni T1/T2 per definire la strategia terapeutica, e nella valutazione delle adenopatie loco regionali (75%), con sensibilità e specificità superiori a TC e PET/TC (*Ruol 2009*³⁷, *Van Vliet 2008*³⁸).

Non in grado da sola di valutare la potenziale resecabilità, EUS si mostra maggiormente efficace se impiegata in associazione ad altre tecniche di *imaging* come TC e PET, consentendo agoaspirati ecoguidati di N locoregionali (EUS + FNA) la cui positività può costituire controindicazione a intervento chirurgico con intento radicale (*Vazquez-Sequeiros 2001*³⁹, *Puli 2008*⁴⁰).

La combinazione EUS + TC sembra superiore a EUS + PET nello *staging* loco regionale (*Sandha 2008*⁴¹).

Per un completamento della stadiazione, EUS dopo dilatazione esofagea non risulta controindicata malgrado le neoplasie che alla diagnosi necessitano di dilatazione siano frequentemente localmente avanzate (*Wallace 2000*⁴²).

EUS è utile nella selezione dei pazienti potenzialmente candidati a terapie neoadiuvanti (*Pfau 2007*⁴³), mostra limiti nella valutazione della risposta al trattamento neoadiuvante. La misurazione ecoendoscopica del diametro trasverso del tumore può rappresentare un indicatore di risposta alla terapia: una riduzione del diametro >50% sembra predittiva di downstaging tumorale patologico (*Faigel 2007*⁴⁴).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	L'esecuzione di una ecoendoscopia digestiva (EUS) dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti candidati a trattamento chirurgico o trattamento chemioradioterapico neoadiuvante (37,38).	Positiva debole

Tomografia Computerizzata (TC)

E' in grado di discriminare con capacità del 90% fra lesione T1/T2 e lesione T3/T4 e, per questo aspetto, la sua sensibilità è superiore a quella di PET, mentre è inferiore a quest'ultima nella identificazione delle metastasi a distanza (64% vs 90%); qualora TC evidenzi metastasi a distanza, rende non necessarie altre procedure, quali PET ed ecoendoscopia (*Van Vliet 2008*⁴⁵).

TC torace e addome con e senza contrasto completano la stadiazione necessaria per valutare l'estensione locoregionale della malattia (invasione tracheo-bronchiale, invasione dell'aorta, presenza di linfadenopatie mediastiniche e sottodiaframmatiche) e la presenza di metastasi a distanza (*Picus 1983*⁴⁶).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con neoplasia dell'esofago, l'indagine TC collo/torace/addome con mdc è raccomandata routinariamente e rappresenta l'esame di riferimento per stadiazione e rivalutazione post-operatoria (45).	Positiva forte

Risonanza Magnetica (RM)

Mostra accuratezza simile a TC (*Wu 2003*⁴⁷), è meno accurata nel determinare la presenza di secondarismi polmonari; non vi sono aree anatomiche ove RM ha dimostrato accuratezza diagnostica superiore a TC (*Wong 2000*⁴⁸) e, di fatto, nella pratica clinica quotidiana, si riserva ai pazienti che non possono essere studiati mediante TC oppure viene impiegata quando TC ed ecoendoscopia non sono del tutto dirimenti.

Fibrobroncoscopia

E' preferibile che tutti i pazienti con neoplasia esofagea al terzo medio o superiore vengano sottoposti a broncoscopia per escludere un'eventuale invasione tracheo-bronchiale (*Riedel 2001*⁴⁹).

La tracheobroncoscopia permette di valutare l'infiltrazione dell'albero bronchiale, sia macroscopica con presenza di vegetazioni che vanno biopsiate, sia indiretta con presenza di bombatura o rigidità della parete tracheale sotto i colpi di tosse (*Enzinger 2003*⁵⁰).

Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

Dimostra elevata sensibilità per la stadiazione TNM pre-trattamento chemioradioterapico o pre-chirurgia (*Kole 1998*⁵¹), ma non sembra migliorare in maniera significativa l'accuratezza della stadiazione locale rispetto alle tecniche diagnostiche standard (*Van Westreenen 2007*⁵²).

PET è esame di alta affidabilità per la diagnosi di malattia al IV stadio (*Luketich 1997*⁵³, *Chatterton 2007*⁵⁴, *Meyers 2007*⁵⁵).

E' indicata in tutte le situazioni in cui si ritiene proponibile la chirurgia in quanto superiore rispetto a TC nella individuazione delle metastasi a distanza, soprattutto ossee; PET/TC modifica lo stadio nel 3-20% dei pazienti, modificando pertanto il piano terapeutico, soprattutto se inclusivo di chirurgia; nonostante ciò, PET/TC non ha sostituito TC di stadiazione in quanto consente una definizione meno precisa del tumore primitivo, dei linfonodi mediastinici, delle lesioni polmonari ed epatiche piccole (*Van Vliet 2008*⁵⁶). In riferimento alla valutazione della risposta ai trattamenti combinati chemioradioterapici nel carcinoma localmente avanzato, PET sembra mostrare valore predittivo nella identificazione dei pazienti in risposta completa patologica (pCR) (*Levine 2006*⁵⁷, *Downey 2003*⁵⁸, *Bruzzi 2007*⁵⁹, *Cerfolio 2009*⁶⁰).

PET dimostra capacità di predire una precoce risposta metabolica al trattamento neoadiuvante dopo un ciclo di terapia (cisplatino e fluorouracile), risposta definita dalla riduzione $\geq 35\%$ di SUV (*standard uptake values*) basali (*Lordick 2007*⁶¹, *Lo 2008*⁶²), consentendo, mediante differente approccio terapeutico multimodale, un maggior numero di pCR e vantaggio in sopravvivenza. Nello studio di Lordick "Phase II MUNICON study" sono stati arruolati 110 pazienti con adenocarcinoma della giunzione esofago-gastrica e malattia localmente avanzata. Ad un follow mediano di 2.3 anni la sopravvivenza globale non era ancora raggiunta nei pazienti in risposta metabolica mentre si aggirava a 25.8 mesi nei pazienti in assenza di risposta.

Variazioni metaboliche nelle prime due settimane di terapia sembrano altrettanto valide nel predire risposta e sopravvivenza rispetto a quelle espresse a fine trattamento preoperatorio (*Wieder 2007*⁶³). Tuttavia a tutt'oggi non è chiaro il timing ottimale di esecuzione dell'esame dopo trattamento peri-operatorio (range 2-6 settimane). Complessivamente, gli studi suggeriscono che l'accuratezza di PET nell'identificare i "non responders" sia troppo bassa per giustificare la sospensione del trattamento medico nei pazienti con malattia esofagea potenzialmente resecabile sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria.

Esiste infatti la possibilità di falsi positivi legati alla formazione di ulcere indotte dal trattamento chemio-radioterapico (*Bhargava 2003*⁶⁴).

PET inoltre non può distinguere i pazienti con malattia microscopica residua. Alcuni Autori infatti hanno evidenziato una scarsa sensibilità nel discriminare pazienti con residuo tumorale da quelli con risposta completa, e questo dovuto in parte alle dimensioni del residuo tumorale inferiore al limite di rilevabilità di PET/TC, o alla persistenza di foci diffusi intraparietali frammentati ad aree di necrosi o fibrosi post-trattamento (Hautzel 1997⁶⁵).

Infine, in un recente studio prospettico (Piessen 2013⁶⁶) che confrontava osservazione a chirurgia nei pazienti in risposta clinica completa dopo chemioradioterapia, la chirurgia era associata in maniera indipendente ad un tasso minore di recidive (32.7% vs 50.8%; p=.021) e migliore sopravvivenza mediana (83 mesi vs 31 mesi; p=.001).⁶⁷

Pertanto, nel loro insieme, i dati suggeriscono che una negatività di PET/TC post-trattamento non dovrebbe essere il solo criterio di scelta per effettuare o meno l'esofagectomia in quanto un residuo tumorale è stato rilevato nel 42% dei pazienti con PET negativa.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	L'esecuzione di PET potrebbe essere presa in considerazione per il rilevamento di metastasi linfonodali ed ematogene a distanza (53-55) e per la valutazione della risposta ai trattamenti neoadiuvanti (61-63).	Positiva debole
B	Il criterio della risposta metabolica PET dopo chemioradioterapia non dovrebbe essere l'unico utilizzato nel definire i pazienti candidati a chirurgia (64).	Negativa debole

Valutazione otorinolaringoiatrica

La visita ORL con valutazione della mobilità delle corde vocali serve per escludere primitivi sincroni delle vie aereo-digestive superiori, non infrequenti in pazienti con istologia squamosa, e per escludere un eventuale interessamento del nervo ricorrente, più frequente a sinistra per i rapporti anatomici di maggiore vicinanza all'esofago da questo lato (Enzinger 2003⁶⁸).

Ecografia del collo

L'esecuzione di ecografia delle stazioni sopraclavari e laterocervicali risulta è più sensibile e specifica di TC e PET nel valutare adenopatie metastatiche in tali sedi, e va sempre eseguita in caso di lesione dell'esofago cervicale e toracico superiore o in caso di interessamento linfonodale mediastinico esteso; permette inoltre, mediante esecuzione di citologia ecoguidata, la conferma o meno di adenopatie sospette (Van Vliet 2008⁶⁹).

Classificazione TNM

Una stadiazione accurata è essenziale per definire la prognosi del paziente e stabilire il programma terapeutico più idoneo.

Dal punto di vista anatomo-topografico ed endoscopico, l'esofago viene suddiviso nelle seguenti porzioni: esofago cervicale: dal bordo inferiore della cartilagine cricoide allo stretto toracico superiore (~ 18cm dagli incisivi superiori)

esofago toracico superiore: dallo stretto toracico alla biforcazione tracheale (~ 24cm dagli incisivi superiori)

esofago toracico medio: tra biforcazione tracheale ed esofago distale appena sopra la giunzione gastro-esofagea (~ 32cm dagli incisivi superiori)

esofago toracico inferiore: porzione intra-addominale dell'esofago e giunzione gastro-esofagea (~ 40cm dagli incisivi superiori).

La stadiazione di riferimento è quella proposta e aggiornata di recente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo Classificazione TNM 8th Ed. (Amin 2017 ⁷⁰) e differenzia i tumori dell'esofago per istotipo (squamoso/adenocarcinoma), localizzazione (superiore/medio/inferiore per il carcinoma squamoso) e per grado di differenziazione (squamoso/adenocarcinoma).

Le Classificazioni prognostiche vengono suddivise in stadio clinico dopo staging diagnostico, stadio patologico all'intervento di resezione esofagea e stadio chirurgico post trattamento neoadiuvante.

Tumore primitivo (T)

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

Linfonodi regionali (N)

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

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

Metastasi a distanza (M)

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

Grado istologico

- Gx** il grado tumorale non può essere accertato
G1 tumore ben differenziato
G2 tumore moderatamente differenziato
G3 tumore scarsamente differenziato, indifferenziato

Suddivisione in Stadi e Gruppi prognostici

Carcinoma squamoso, Stadio Clinico (cTNM)

Stadio	cT	cN	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	
IVA	T4	N0-2	M0
	ogni T	N3	
IVB	ogni T	ogni N	M1

Carcinoma squamoso, Stadio Patologico (pTNM)

Stadio	pT	pN	M	Grado	Localizzazione
0	Tis	N0	M0		ogni sede
IA	T1a	N0	M0	G1, GX	ogni sede
IB	T1a	N0	M0	G2-3	ogni sede
	T1b			G1-3, GX	
IIA	T2	N0	M0	G1	ogni sede
	T3			G2-3, GX	Inferiore
	T3			ogni G	Superiore/Medio
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Superiore/Medio
	T3	N0		ogni G, GX	ogni sede, X
IIIA	T1	N1	M0	ogni G	ogni sede
	T2	N2			
IIIB	T2	N2	M0	ogni G	ogni sede
	T3	N1-2			
	T4a	N0-1			
IVA	T4a	N2	M0	ogni G	ogni sede
	T4b	N0-2			
	ogni T	N3			
IVB	ogni T	ogni N	M1	ogni G	ogni sede

Carcinoma squamoso, Stadio post-Neoadiuvante (ypTNM)

Stadio	ypT	ypN	M
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T0-3 T4a	N2 N0	
IVA	T4a	N1-2, NX	M0
	T4b	N0-2	
	ogni T	N3	
IVB	ogni T	ogni N	M1

Adenocarcinoma, Stadio Clinico (cTNM)

Stadio	cT	cN	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	
	T4a	N0-1	
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	
	ogni T	N3	
IVB	ogni T	ogni N	M1

Adenocarcinoma, Stadio Patologico (pTNM)

Stadio	pT	pN	M	Grado
0	Tis (HGD)	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	G1, GX
IB	T1a T1b	N0	M0	G2 G1-2, GX
IC	T1 T2	N0	M0	G3 G1-2
IIA	T2	N0	M0	G3, GX
IIB	T1 T3	N1 N0	M0	ogni G GX
IIIA	T1 T2	N2 N1	M0	ogni G
IIIB	T2 T3 T4a	N2 N1-2 N0-1	M0	ogni G
IVA	T4a T4b ogni T	N2 N0-2 N3	M0	ogni G
IVB	ogni T	ogni N	M1	ogni G

Adenocarcinoma, Stadio post-Neoadiuvante (ypTNM)

Stadio	ypT	ypN	M
I	T0	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3 T0-3 T4a	N1 N2 N0	M0
IVA	T4a T4b ogni T	N1-2, NX N0-2 N3	M0
IVB	ogni T	ogni N	M1

4. Figure

Figura 1

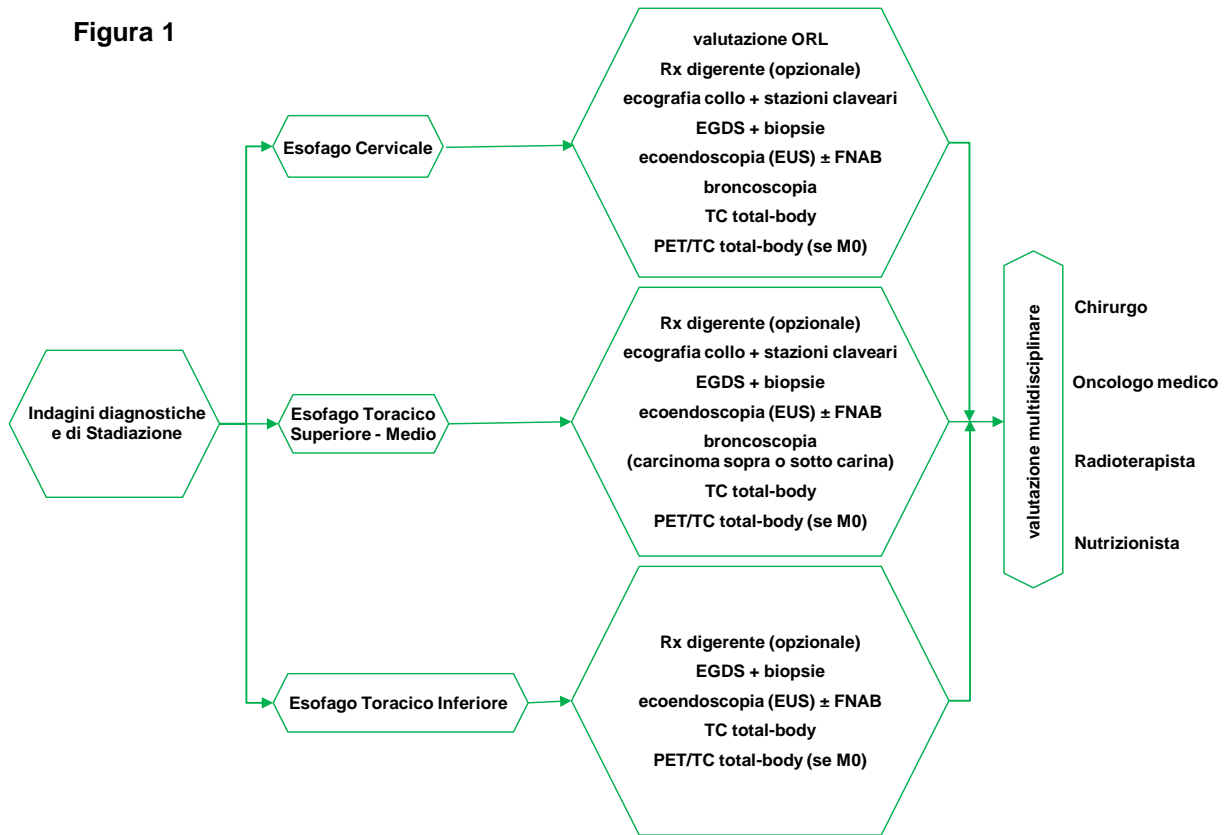


Figura 2

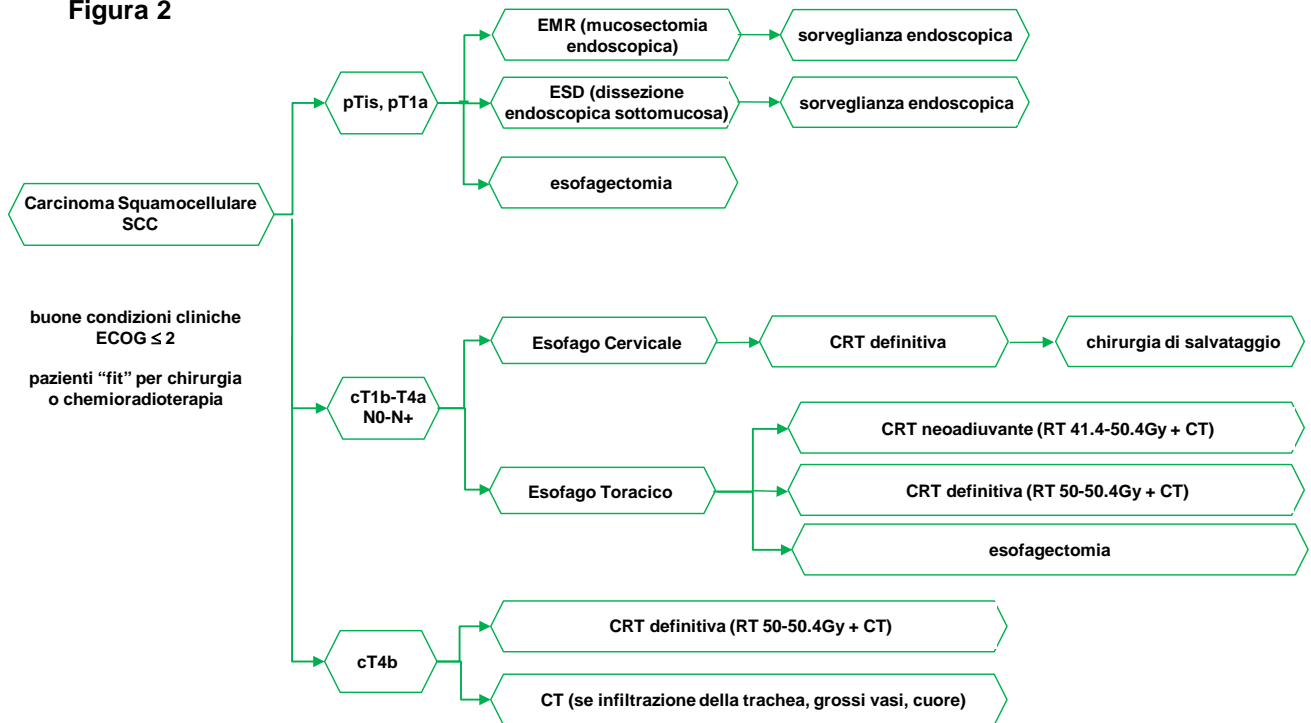


Figura 3

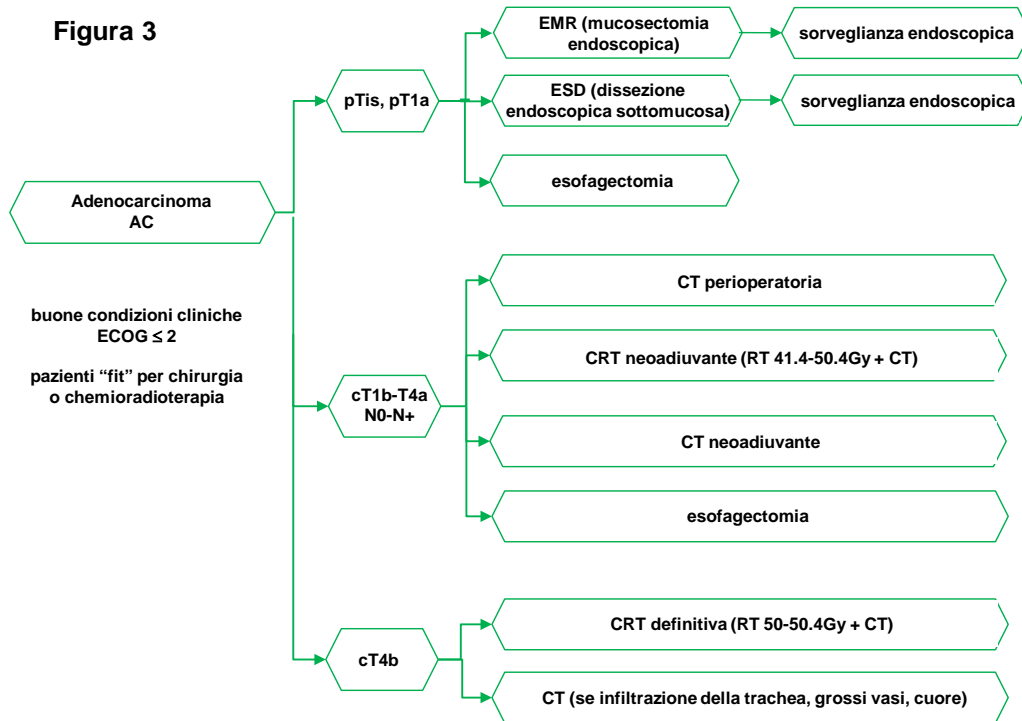


Figura 4

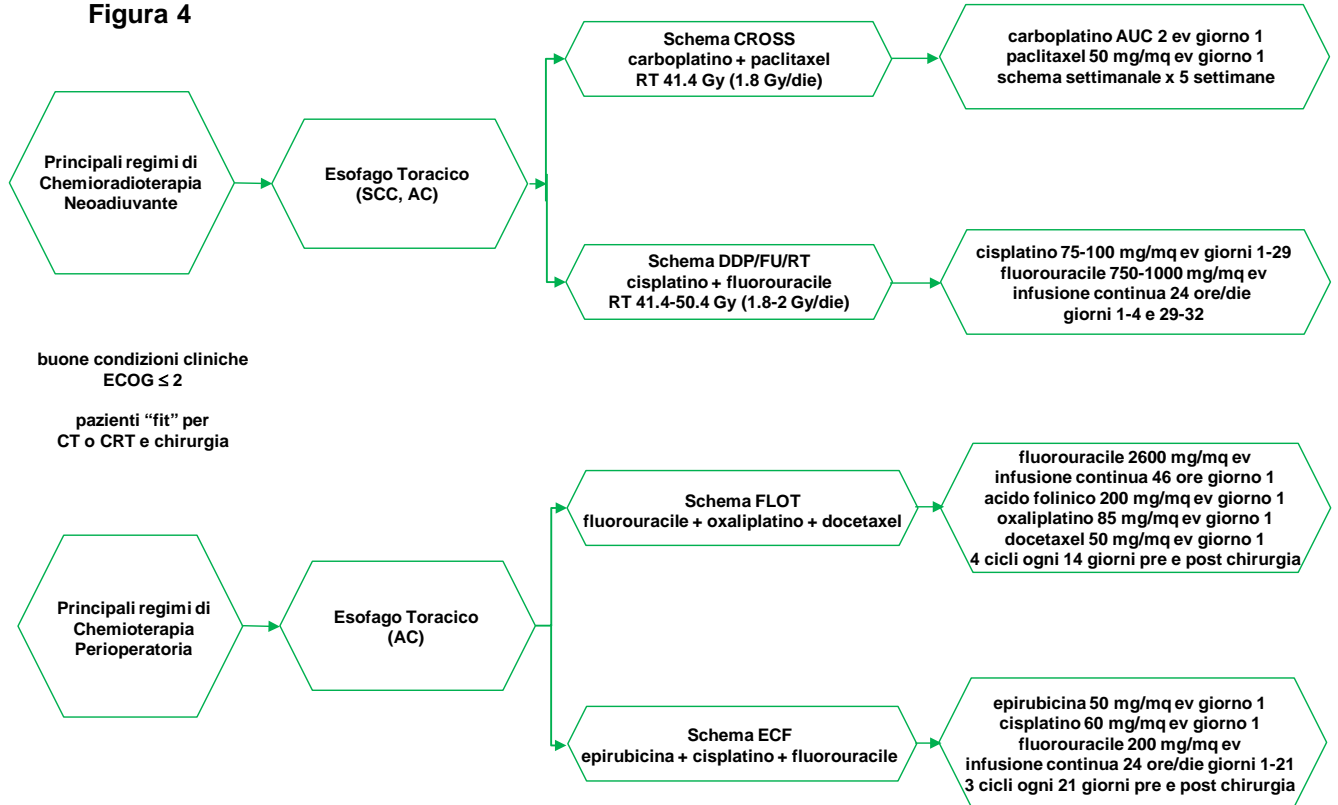


Figura 5

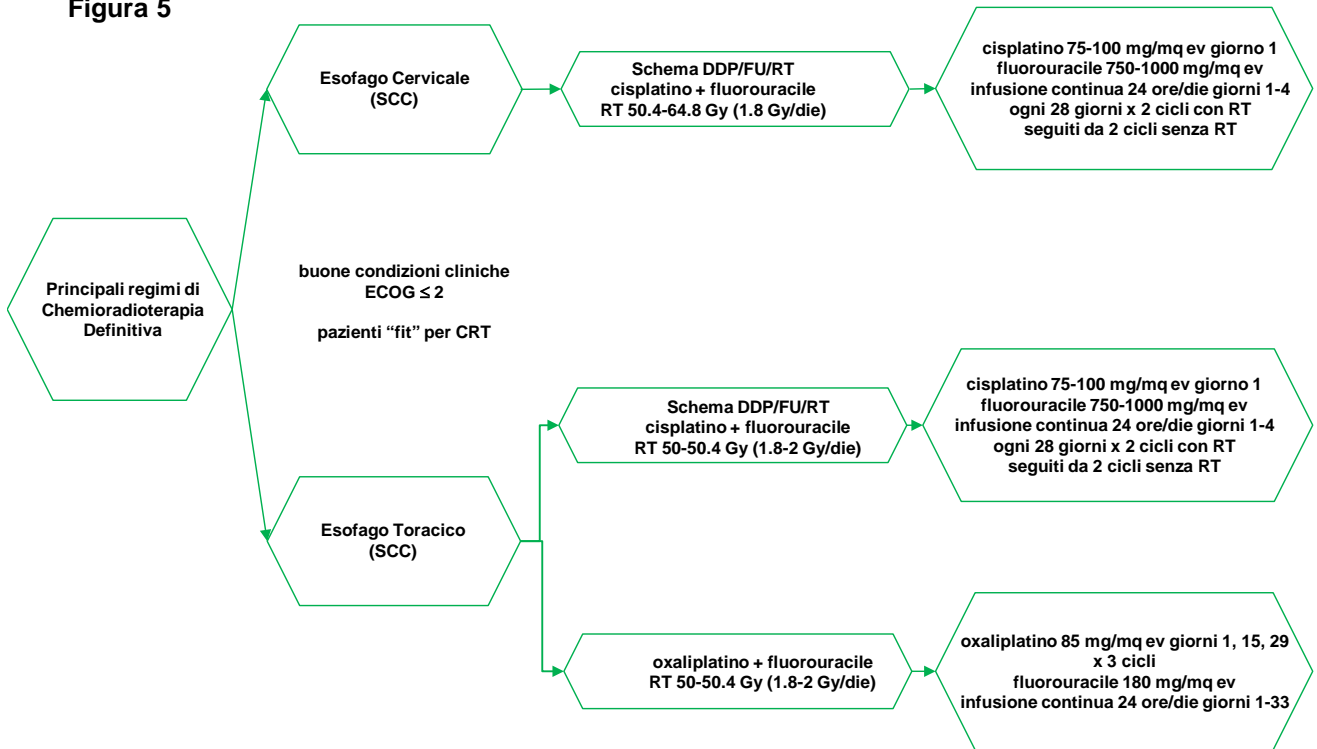


Figura 6

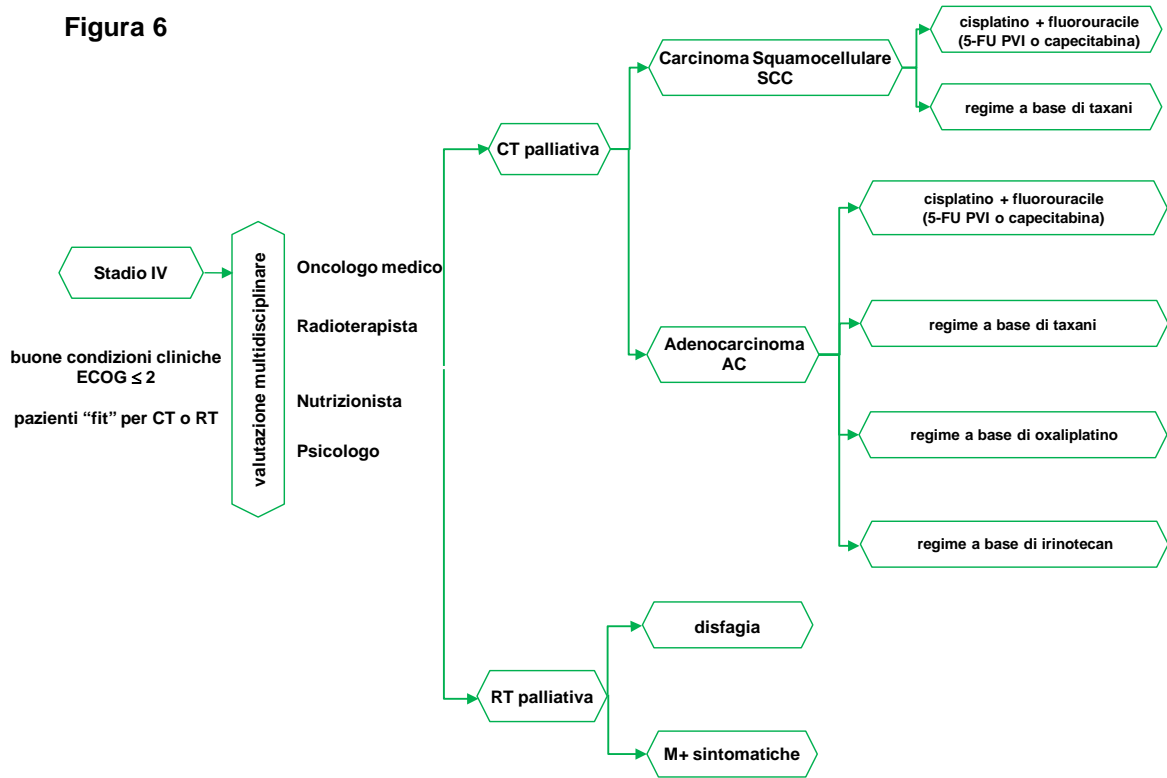


Figura 7

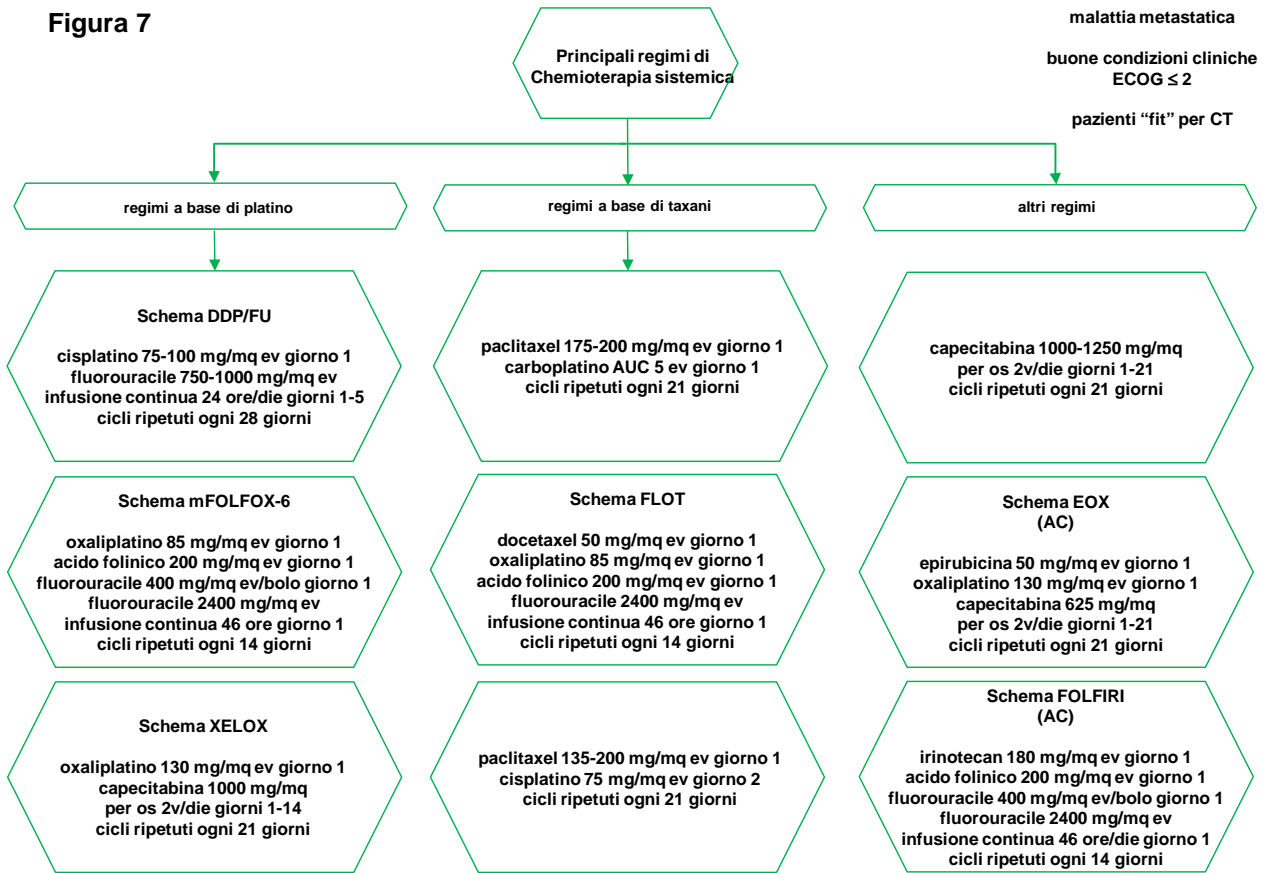
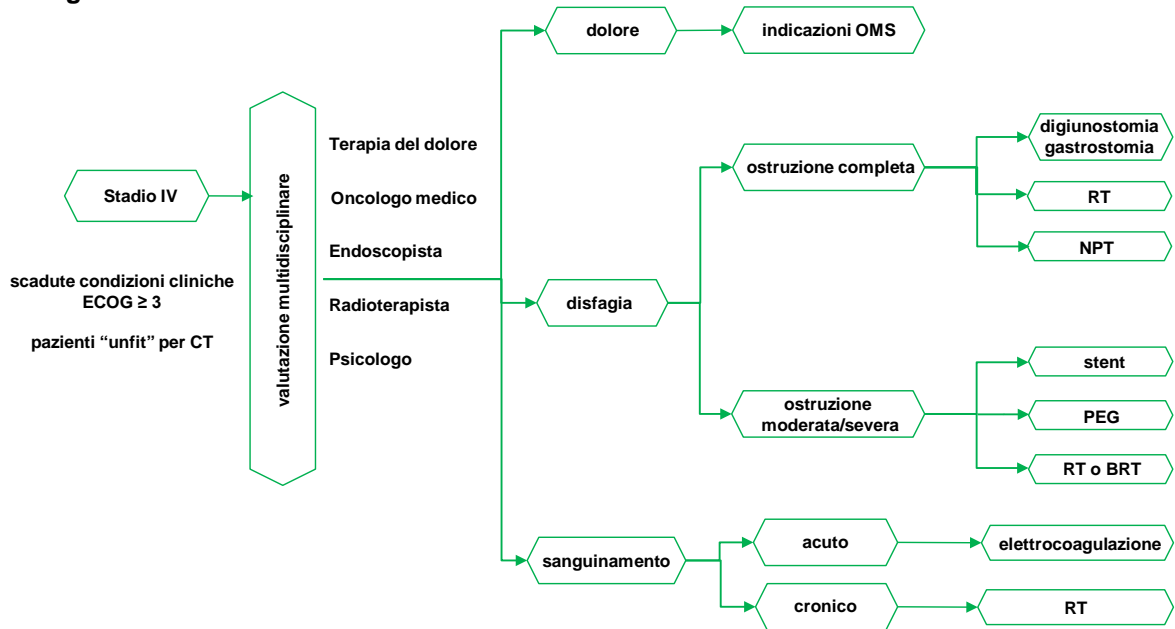


Figura 8



5. Trattamento dello stadio iniziale e localmente avanzato operabile

5.1 Terapia chirurgica

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

L'esofagectomia è ancor oggi uno degli interventi chirurgici più impegnativi in termini di morbilità e mortalità operatoria (*Steyerberg 2006*⁷¹).

La procedura va attuata in pazienti attentamente selezionati, ovvero in coloro che possono effettivamente beneficiare della resezione per un significativo prolungamento di quantità e qualità di vita (*Kirby 1999*⁷²).

I dati del registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) riguardanti l'outcome di ~ 28000 esofagectomie in pazienti di età > 65 anni, mostrano che la mortalità operatoria cresce con l'aumentare dell'età; in particolare la mortalità aumenta dall' 8.8% nel gruppo 65-69 anni al 13.4% nel gruppo 70-79 anni sino al 19.9% nei pazienti di età > 80 anni (*Finlayson 2007*⁷³).

Anche le esperienze italiane (*Bonavina 2003*⁷⁹, *Ruol 2007*⁷⁴) suggeriscono come l'età cronologica di per sé non dovrebbe essere considerata una controindicazione all'intervento di esofagectomia, ma siano le comorbidità presenti e la loro entità i maggiori fattori di rischio di complicanze cardiovascolari e polmonari nel periodo post-operatorio.

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

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

La laparoscopia diagnostica ha un ruolo nel recupero al trattamento chemioterapico di pazienti con tumori sottocarenali (*Bonavina 2004*⁷⁵), in particolare quelli con metastasi epatiche subcapsulari e/o carcinosi peritoneale (*Luketich 2000*⁷⁶).

Per le neoplasie retrocarenali, la tracheobroncoscopia consente di escludere dalla chirurgia pazienti in cui la resezione radicale (R0) sarebbe scarsamente ottenibile, recuperando un numero significativo di malati alla terapia neoadiuvante (*Baisi 1999*⁷⁷).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	L'esofagectomia è il trattamento principale nel trattamento del carcinoma dell'esofago in stadio iniziale, con obiettivo di resezione chirurgica oncologicamente radicale (R0), ovvero senza residuo macroscopico e microscopico (assenza di cellule tumorali ad 1mm dal margine di resezione) (72).	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

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

L'esofagectomia può essere eseguita per via transtoracica (accesso addominale seguito da toracotomia destra o accesso toracico destro seguito da laparotomia e cervicotomia) o per via transmediastinica, ovvero a torace chiuso; solo in un piccolo sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma tipo II di Siewert può trovare indicazione un approccio addominale esclusivo (*Bonavina 2004*⁷⁸).

La scelta dell'approccio chirurgico è spesso "filosofica": alcuni chirurghi sostengono la chirurgia radicale "curativa", altri ritengono il carcinoma dell'esofago una malattia sistemica *ab initio* che merita solo un trattamento chirurgico palliativo di minima (DeMeester 1997⁷⁹).

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

Alla Consensus Conference dell'International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) è emersa l'importanza di una exeresi regionale in blocco e non di una exeresi minimale quando uno dei tre campi chirurgici (addome, torace, collo) sia violato dal chirurgo nell'ottica di una resezione curativa (Peracchia 1995⁸⁰).

I tassi di mortalità post - esofagectomia sono scesi sotto il 10% nel corso delle ultime decadi (Bonavina 2003⁸¹).

L'esofagectomia è uno degli interventi in cui maggiore è la correlazione tra volume di attività chirurgica e mortalità postoperatoria: nei centri ove si effettuano >20 esofagectomie/anno la mortalità è oggi <5% (van Lanschot 2001⁸²). Fa eccezione uno studio multicentrico inglese (Birkemeyer 2003⁸³) ove l'elevata mortalità rimane influenzata più dalle condizioni preoperatorie del paziente che dal volume di attività chirurgica; anche la sopravvivenza a distanza sembra essere influenzata dal volume di attività.

Il protocollo standardizzato di trattamento intra- e post-operatorio prevede una restrizione di infusione di liquidi, riduzione perdite ematiche (<300 ml), estubazione immediata, copertura analgesica epidurale e mobilitazione precoce del paziente, con conseguente riduzione di morbilità e mortalità operatoria (Low 2007⁸⁴).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	La chirurgia dell'esofago va riservata a Centri specialistici che effettuano un elevato volume annuale di interventi di esofagectomia (82).	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

Esofagectomia transiatale vs Esofagectomia transtoracica

Le revisioni sistematiche pubblicate non hanno evidenziato differenze significative tra le due tecniche in termini di sopravvivenza a 5 anni (Rindani 1999⁸⁵, Orringer 2007⁸⁶) (**Livello di evidenza 2⁺⁺**).

In particolare, uno studio randomizzato, seppur con potenza statistica limitata, ha confermato i dati di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza a 5 anni non differenti tra le due tecniche, evidenziando come l'approccio transtoracico comporti maggiore morbilità postoperatoria rispetto a quello transiatale, e consigliando una attenta scelta dell'approccio chirurgico in base allo stato del paziente (Hulscher 2002⁸⁷).

Uno studio ha evidenziato come l'approccio transtoracico possa offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma di tipo I con limitato numero (1-8) di linfonodi positivi (Omloo 2007⁸⁸).

Una analisi recente, utilizzando i dati provenienti da SEER database per il decennio 1992-2002, ha identificato oltre 800 pazienti sottoposti a esofagectomia e ha valutato i risultati in termini di mortalità operatoria e sopravvivenza a lungo termine dopo esofagectomia transtoracica e transiatale, confermando un vantaggio per l'intervento transiatale in termini di mortalità operatoria, ma senza riscontrare differenze statisticamente significative tra i due approcci chirurgici in sopravvivenza a lungo termine (Chang 2008⁸⁹).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con indicazione chirurgica potrebbero essere sottoposti sia ad intervento di esofagectomia transiatale che transtoracica (89).	Positiva debole

Linfoadenectomia mediastinica e cervicale

La linfoadenectomia mediastinica nelle neoplasie sottocarenali, malgrado sia in grado di riconoscere micrometastasi linfonodali occulte e di ridurre l'incidenza di recidiva locoregionale, non sembra apportare benefici in termini di sopravvivenza (Consensus Conference ISDE, 1995) (*Peracchia 2000*⁹⁰).

Linfoadenectomia cervicale: il 25% dei pazienti, indipendentemente dall'istotipo squamocellulare o adenocarcinoma, presenta rischio di metastasi occulte a questo livello, ed è quindi possibile che una linfoadenectomia cervicale possa precisare meglio almeno la stadiazione patologica (*Lerut 2005*⁹¹).

Analizzando i risultati degli ultimi 20 anni di linfoadenectomia tradizionale vs linfoadenectomia a due/tre campi, si registra un netto miglioramento in termini di sopravvivenza per quest'ultima (*Altorki 1997*⁹², *Nishimaki 1998*⁹³), anche se non è ancora definito se tale miglioramento sia ascrivibile esclusivamente al maggior volume di exeresi linfonodale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La linfoadenectomia estesa al comparto cervicale potrebbe trovare indicazione in pazienti selezionati con neoplasia sovracarenale, mentre la linfoadenectomia a due campi sembrerebbe preferirsi nelle neoplasie sottocarenali (92,93).	Positiva debole

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

Uno studio retrospettivo (*Greenstein 2008*⁹⁴) ha evidenziato come pazienti con >18 linfonodi istologicamente negativi mostrino sopravvivenza migliore rispetto a pazienti con numero inferiore di linfonodi isolati.

Una recente analisi condotta su oltre 29.000 pazienti (*SEER database*) ha valutato la relazione esistente tra numero di linfonodi isolati e sopravvivenza riscontrando un vantaggio significativo in termini sia di sopravvivenza globale che libera da malattia nei pazienti con ≥ 11 linfonodi esaminati (*Groth 2008*⁹⁵).

Esofagectomia con tecnica aperta, mininvasiva o ibrida

L'approccio mininvasivo può permettere il completamento della stadiazione grazie ad una laparoscopia esplorativa iniziale (*Luketich 2000*⁹⁶).

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

In assenza di studi prospettici con adeguato follow-up, l'approccio mininvasivo rimane ad oggi investigazionale e l'intervento di esofagectomia con tecnica aperta dovrebbe rimanere l'opzione standard per la maggior parte dei pazienti, mentre l'intervento mininvasivo potrebbe trovare indicazione nei pazienti anziani (*Decker 2009*⁹⁷, *Levy 2010*⁹⁸, *Perry 2002*⁹⁹).

Pur in assenza di sufficienti evidenze a favore di un approccio di chirurgia mininvasiva o endoscopica (*Bonavina 2003*¹⁰⁰, *Smithers 2007*¹⁰¹), è oggi possibile effettuare una mucosectomia endoscopica in pazienti con displasia grave o neoplasia Tis o T1a (interessamento della mucosa esofagea), ad elevato rischio anestesilogico (*Conio 2005*¹⁰², *Ell 2007*¹⁰³, *Pech 2007*¹⁰⁴).

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

5.2 Terapia neoadiuvante e chemioradioterapia alternativa alla chirurgia

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

Bisogna pertanto affidarsi ai risultati di metanalisi pubblicate negli ultimi anni nel tentativo di rendere omogenei i dati disponibili.

Gli approcci terapeutici neoadiuvanti riguardano la radioterapia (RT) preoperatoria, la chemioterapia (CT) preoperatoria e la chemioradioterapia (CT/RT) preoperatoria.

Q1 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio iniziale, è indicato effettuare il solo trattamento radioterapico neoadiuvante?

Il trattamento radioterapico neoadiuvante ha come finalità l'incremento del numero di resezioni chirurgiche radicali, la riduzione delle ricadute locoregionali e l'incremento della sopravvivenza dei pazienti.

Gli studi con sola radioterapia neoadiuvante nel carcinoma dell'esofago sono datati (anni '80 e '90), con piccole casistiche e per lo più pazienti con istotipo squamocellulare.

Gli studi presi singolarmente sono negativi dimostrano un vantaggio molto modesto per RT preoperatoria da sola, quantificabile in un beneficio ~ 3% a 2 anni e ~ 4% a 5 anni (Arnott 1998 ¹⁰⁵).

In una review più recente il trattamento RT preoperatorio da solo sembra confermarsi inferiore al trattamento combinato CT/RT neoadiuvante (Ku 2008 ¹⁰⁶).

La radioterapia preoperatoria non trova pertanto ad oggi indicazione nei pazienti operabili.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Ad eccezione dei pazienti non proponibili per chemioterapia o terapia combinata chemioradioterapica neoadiuvante, il solo trattamento radioterapico preoperatorio non è ad oggi raccomandato (106).	Negativa forte

Q2 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio iniziale, è indicato effettuare un trattamento chemioterapico neoadiuvante rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

Studi recenti e numericamente corposi dimostrano un vantaggio seppur modesto per CT neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia.

Una prima meta-analisi di 11 trial randomizzati (~ 2000 pazienti) (Urschel 2002 ¹⁰⁷) non ha dimostrato benefici in sopravvivenza con aggiunta di CT neoadiuvante evidenziando inoltre una mancanza di efficacia nell'istotipo squamoso.

Una meta-analisi su dati individuali di 12 trial randomizzati (2.284 pazienti) (Thirion 2007 ¹⁰⁸) ha mostrato un vantaggio piccolo ma statisticamente significativo in favore di CT preoperatoria rispetto a sola chirurgia (~ 4% a 5anni), sia in sopravvivenza globale (da 16% a 20%), sia in intervallo libero da malattia (da 6 a 10%); la CT preoperatoria era associata anche a un maggior numero di resezioni R0 senza incremento di mortalità postoperatoria (6.7%).

Due ulteriori meta-analisi provenienti dallo stesso gruppo (GebSKI 2007 ¹⁰⁹), (Sjoquist 2011 ¹¹⁰), hanno evidenziato un vantaggio significativo per CT preoperatoria (riduzione del rischio relativo di mortalità 10-13%), corrispondente ad un vantaggio in sopravvivenza a 2 anni del 5-7% anche nell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (p=0.01; HR: 0.83), evidenziando l'assenza di un significativo vantaggio per l'istotipo squamoso.

Lo studio USA Intergroup (RTOG trial 8911) (*Kelsen 1998*¹¹¹), ha randomizzato la sola chirurgia vs chemioterapia preoperatoria (3 cicli preoperatori con cisplatino e fluorouracile seguiti da 2 cicli dopo chirurgia). Il 24% dei pazienti nel braccio di CT preoperatoria non è stato sottoposto ad intervento, rispetto al 6% nel braccio di sola chirurgia e solo il 38% dei pazienti nel braccio combinato ha ricevuto CT postoperatoria. Lo studio non ha dimostrato inizialmente alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale.

L'aggiornamento dei dati a lungo termine (*Kelsen 2007*¹¹²) ha confermato, nonostante la minor percentuale di resezioni R1 nel braccio di CT preoperatoria (4% vs 15% con sola chirurgia), l'assenza di significative differenze di sopravvivenza; l'analisi dei sottogruppi ha evidenziato un aumento della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con resezione R0 e nel sottogruppo dei pazienti con risposta a CT.

Lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (*MRC 2002*¹¹³) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con prevalente adenocarcinoma (66%), a ricevere o meno 2 cicli di CT neoadiuvante (cisplatino, 5-fluorouracile): per il braccio di CT neoadiuvante la sopravvivenza a 2 anni, nonostante l'alta mortalità riscontrata (10–11%) è stata significativamente maggiore (43% vs 34%).

I dati a lungo termine (*Allum 2009*¹¹⁴) dopo follow-up di 6 anni confermano con CT preoperatoria il beneficio in sopravvivenza libera da malattia e in termini assoluti: sopravvivenza a 5 anni 23.0% vs 17.1%, un beneficio presente sia negli adenocarcinomi che nei carcinomi squamosi.

Lo studio europeo FNLC ACCORD 07 – FFCD 9703 (*Boige 2007*¹¹⁵) ha messo a confronto 2-3 cicli di CT neoadiuvante (cisplatino, fluorouracile) vs sola chirurgia nell'adenocarcinoma gastrico, cardiaco e dell'esofago distale operabili: pur non registrando pCR dopo CT neoadiuvante, dopo follow-up di 5.7 anni vi è stato un significativo vantaggio per il braccio di trattamento nel numero di resezioni R0 (87% vs 74%) e un marcato beneficio sia in sopravvivenza libera a 3 anni (40% vs 25%) e 5 anni (34% vs 21%), sia in sopravvivenza globale a 3 anni (48% vs 35%) e 5 anni (38% vs 24%).

In una revisione sistematica con metanalisi di 2422 pazienti (*Ronellenfitsch 2013*¹¹⁶) la chemioterapia (intesa sia come peri- che preoperatoria) ha dimostrato di essere superiore alla sola chirurgia (HR: 0.81) e, in particolare, risultavano statisticamente superiori gli schemi contenenti cisplatino. Inoltre, la chemioterapia periperatoria migliorava significativamente downstaging, percentuale di negatività dei margini e DFS. Mortalità e morbilità non aumentavano nei confronti della sola chirurgia. Il trattamento neoadiuvante globalmente inteso dimostrava di ridurre significativamente la mortalità (HR: 0.87; p=0.005) con un beneficio assoluto di sopravvivenza a 2 anni del 5.1% e questo vantaggio, analizzando separatamente le sedi di malattia, risultava significativo per l'adenocarcinoma (HR: 0.83; p=0.01) ma non per il carcinoma a cellule squamose (HR: 0.92; p=0.18).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con carcinoma operabile dell'esofago, in particolare adenocarcinoma, potrebbero essere considerati per chemioterapia neoadiuvante (preferibilmente cisplatino e fluorouracile x 2-3 cicli) (116).	Positiva debole

Q3 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio iniziale, operabile, è indicato effettuare un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

Negli ultimi decenni sono stati pubblicati numerosi studi di combinazione chemioradioterapica neoadiuvante nell'ottica di migliorare i modesti risultati ottenibili con la sola chemioterapia neoadiuvante, sia in termini di risposte patologiche complete e sia in termini di sopravvivenza dei pazienti.

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

Dati Registro VACCR (*Safa 2007*¹¹⁷), relativamente all'istotipo squamoso, sembrano indicare che pazienti in stadio iniziale sottoposti a trattamento trimodale (CT/RT e chirurgia) si avvantaggino in sopravvivenza rispetto a sola CT/RT o sola chirurgia, mentre pazienti in stadio localmente avanzato o metastatico ottengono risultati simili indipendentemente dalla strategia terapeutica seguita.

Per quanto riguarda i fattori prognostici in pazienti trattati con terapia trimodale, gli studi pubblicati indicano che la risposta completa patologica (pCR) è il fattore prognostico più importante dopo trattamento con CT/RT neoadiuvante (*Hammoud 2006*¹¹⁸, *Donahue 2009*¹¹⁹, *Van Meerten 2009*¹²⁰).

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

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

Lo studio di Walsh (*Walsh 1996*¹²¹) ha incluso solo adenocarcinomi; la sopravvivenza a 3 anni è stata del 32% nel braccio trimodale vs 6% della sola chirurgia. Lo studio è oggetto di critica in quanto non fu riportato lo stadio pretrattamento e soprattutto per la bassa sopravvivenza del braccio chirurgico.

Il trial intergruppo CALGB 9781 (*Tepper 2008*¹²²) è stato chiuso prematuramente dopo soli 56 pazienti per scarso *accrual*; nonostante ciò, nel braccio di terapia combinata la risposta patologica è stata del 34% e la sopravvivenza a 5 anni del 39% vs 16% della sola chirurgia.

Nello studio di Cao (*Cao 2009*¹²³) sono stati inclusi solo pazienti con carcinoma squamoso, randomizzati in 4 gruppi: CT preoperatoria, RT preoperatoria, CT/RT preoperatoria, chirurgia. Nel braccio di CT/RT preoperatoria la resezione radicale è stata possibile nel 98% vs 73% nel braccio di sola chirurgia e la sopravvivenza a 3 anni è stata del 73% vs 53%.

Anche nello studio CROSS (*van Hagen 2012*¹²⁴), che ha impiegato uno schema con carboplatino e paclitaxel settimanali associato a RT 41.4Gy, la sopravvivenza è stata superiore a quella con la sola chirurgia. In particolare, nei pazienti con carcinoma reseccabile (T2-3N0-1M0) dell'esofago e della giunzione gastroesofagea (75% AC, 23% SCC), il braccio di chemioradioterapia preoperatoria ha mostrato vantaggi statisticamente significativi rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza mediana (49 mesi vs 24 mesi), sopravvivenza a breve e medio termine (47% vs 34% a 5 anni) e resezioni chirurgiche radicali R0 (92% vs 69%). La risposta completa patologica è risultata superiore per i pazienti con carcinoma squamoso rispetto a quella ottenuta negli adenocarcinomi (49% vs 23% p = 0.008) ma l'istotipo non è stato un fattore prognostico di sopravvivenza. Sebbene il trattamento combinato chemioradioterapico sia stato generalmente ben tollerato (tossicità gr. 3-4 23%), va sottolineato come l'età media dei pazienti arruolati corrispondeva a 69 anni (range 36-79 anni); inoltre, non essendo stata condotta una sotto-analisi specifica per fasce d'età, risulta complesso generalizzare i risultati di efficacia e tollerabilità nella popolazione anziana (**Livello di evidenza I⁺⁺**).

Due studi hanno evidenziato il miglioramento solo della sopravvivenza libera da progressione nel braccio di combinazione. Lo studio EORTC (*Bosset 1997*¹²⁵) è stato però criticato per l'inusuale schedula di chemioradioterapia con una elevata dose di RT per singola frazione (3.7Gy), causa di una elevata mortalità postoperatoria. Lo studio australiano (*Burmeister 2005*¹²⁶) ha evidenziato una aumentata sopravvivenza libera da malattia nel sottogruppo con istotipo squamoso, che però rappresentava solo il 35% della popolazione in studio.

Di contro, i risultati di uno studio randomizzato francese FFCD 9901 (*Mariette 2010*¹²⁷), dopo follow-up di 5.7 anni, non hanno confermato la superiorità della chemioradioterapia (sopravvivenza a 3 anni: chirurgia 44% vs CT/RT neoadiuvante 41%), riportando un incremento significativo di mortalità postoperatoria nel braccio di CT/RT preoperatoria (cisplatino, fluorouracile) (7.1% vs 1.1% p = 0.054).

Le meta-analisi/revisioni pubblicate negli ultimi anni hanno consentito di evidenziare la superiorità dell'approccio combinato CT/RT seguito da chirurgia vs sola chirurgia (*Urschel 2003*¹²⁸, *Fiorica 2004*¹²⁹, *Munro 2004*¹³⁰, *Geh 2006*¹³¹, *Graham 2007*¹³²), con beneficio assoluto in sopravvivenza a 2 anni ~ 13%, sia nei carcinomi squamocellulari che adenocarcinomi (*Gebbski 2007*¹³³), e riduzione del rischio relativo di mortalità a 2 anni ~ 19% e a 3 anni ~ 11% (adenocarcinoma -18%, carcinoma squamocellulare -5%) (**Livello di evidenza I⁺⁺**).

Le due più recenti meta-analisi hanno analizzato 11 e 12 studi randomizzati rispettivamente pubblicati tra il 1980 ed il 2009 per un totale di 1529 pazienti (*Sjoquist 2011*¹³⁴, *Wang 2012*¹³⁵), con risultati sostanzialmente sovrapponibili: è stato confermato che il trattamento CT/RT neoadiuvante produceva una sopravvivenza globale a 3 anni statisticamente superiore (RR 0.82) ed una maggior percentuale di resezioni R0.

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

Le metanalisi hanno pertanto evidenziato la superiorità in sopravvivenza e resezioni curative del trattamento chemioradioterapico preoperatorio rispetto alla sola chirurgia e questo beneficio è conseguibile con chemioradioterapia concomitante ma non con approccio sequenziale ed appare evidente sia nel carcinoma squamoso (HR: 0.80) che nell'adenocarcinoma (HR: 0.75).

Una review sistematica (*Courrech Staal 2010*¹³⁶) di pubblicazioni condotte tra 2000 e 2008 (3.640 pazienti) ha valutato i benefici del trattamento combinato CT/RT preoperatorio (schemi principalmente a base di cisplatino e fluorouracile) sia negli adenocarcinomi che nei carcinomi squamosi dell'esofago, registrando come con tale approccio si possano ottenere mediamente resezioni R0 88%, pCR 25.8% (range 13-49%), sopravvivenza globale a 5anni 16-59% e sopravvivenza nei pCR responder 34-62%, mortalità postoperatoria 5.2%.

Dati del Registro SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (*Smith 2009*¹³⁷) in pazienti di età >65 anni sembrano indicare come anche un trattamento combinato CT/RT (schemi a base di cisplatino e fluorouracile) risulti fattibile in pazienti anziani adeguatamente selezionati, senza significative differenze in termini di complicanze o mortalità postoperatoria rispetto alla sola chirurgia, e possa offrire un potenziale beneficio terapeutico.

A questo proposito si segnala l'esperienza condotta in MD Anderson Cancer Center nell'Università del Texas (*Rice DC 2005*¹³⁸) in 312 pazienti sottoposti tra il 1997 ed il 2002 a esofagectomia dopo chemioradioterapia preoperatoria. In particolare, veniva confrontato l'outcome dei pazienti con età > 70 anni vs pazienti più giovani. I dati nella popolazione anziana evidenziavano tassi di mortalità equivalente (3%) e anche in termini di complicanze maggiori non vi erano differenze significative. Negli "elderly" veniva però riportata una maggiore frequenza di aritmie cardiache ed una maggiore necessità di trasfusioni di sangue dopo l'intervento chirurgico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti in buone condizioni cliniche con carcinoma squamocellulare resecabile dell'esofago, un trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (134,135).	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti in buone condizioni cliniche con adenocarcinoma resecabile dell'esofago distale, un trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (134,135).	Positiva forte

Q4 – Nei pazienti con carcinoma dell’esofago operabile, è indicato effettuare un trattamento chemioradioterapico rispetto alla chemioterapia neoadiuvante?

In riferimento ai dati di confronto tra CT/RT neoadiuvante vs sola CT neoadiuvante, uno studio retrospettivo (Luu 2008 ¹³⁹) ha mostrato un numero significativamente superiore di pCR nel braccio CT/RT, senza che ciò si traducesse in vantaggio in sopravvivenza a 1, 3, 5 anni; la sola CT ha confermato di migliorare comunque la sopravvivenza e potrebbe farsi preferire alla CT/RT per ridotta mortalità operatoria, minori complicanze postoperatorie e un più rapido approccio all'intervento di resezione.

Uno studio randomizzato (Stahl 2009 ¹⁴⁰) nell'adenocarcinoma gastroesofageo localmente avanzato ha dimostrato un dato ai limiti della significatività per il trattamento combinato concomitante CT/RT nei confronti di sola CT preoperatoria (sopravvivenza a 3 anni 47.4% vs 27%, p=0.07), ma aumento significativo di pCR (16% vs 2%), con simili percentuali di mortalità postoperatoria e resezioni R0 (69.5% vs 71.5%).

Una recente review di trials di fase II/III monoistituzionali su istotipi adenocarcinoma e squamoso di neoplasie esofagee localmente avanzate (II-IVA) (Swisher 2010 ¹⁴¹) ha confrontato il trattamento CT/RT preoperatorio vs sola CT preoperatoria confermando un vantaggio del trattamento combinato in termini di pCR (28% vs 4%; p<0.001) e di sopravvivenza a 3anni (48% vs 29%; p=0.04), enfatizzando il ruolo della terapia CT/RT preoperatoria come fattore predittivo di migliore DFS e OS.

Relativamente all'istotipo adenocarcinoma dell'esofago distale, uno studio di fase II randomizzato non ha dimostrato differenze significative nei pazienti sottoposti a CT/RT vs sola CT neoadiuvante in termini di sopravvivenza globale (30 vs 32 mesi); tuttavia, la risposta istopatologica e il numero di resezioni chirurgiche radicali sono risultate significativamente superiori nel braccio di trattamento combinato CT/RT neoadiuvante (pCR 31% vs 8% p = 0.01; R1 0% vs 11% p = 0.04) (Burmeister 2011 ¹⁴²).

Gli effetti di una terapia d'induzione CT o CT/RT su mortalità e morbidità in età ≥70 anni con carcinoma dell'esofago localmente avanzato è stata oggetto di revisione della casistica personale da parte del gruppo di Padova (Ruol 2007 ¹⁴³): sebbene complicanze cardiovascolari e polmonari siano risultate più frequenti negli anziani, i dati comparativi non hanno evidenziato significativi incrementi di mortalità e complicanze postoperatorie indicando come l'età avanzata di per sé non vada considerata controindicazione ad un approccio terapeutico preoperatorio.

A simili conclusioni giunge una analisi retrospettiva (Fogh 2011 ¹⁴⁴) nella quale non si sono dimostrate differenze in mortalità e morbidità post-operatoria tra pazienti di età >70 anni e quelli più giovani, quando indirizzati a chirurgia dopo trattamento chemioradioterapico neoadiuvante; in particolare, la presenza nella popolazione anziana di comorbidità cardiaca, diabete o elevato indice di Charlson non ha influenzato i tempi di degenza, le complicanze post-chirurgiche e la mortalità.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	<p>Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso dell'esofago (SCC) resecabile, l'impiego di un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante può essere raccomandabile (141-143).</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia del trattamento chemio radioterapico neoadiuvante", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 8).</i></p>	Positiva debole

Entità della risposta patologica valutata alla chirurgia

Il significato prognostico della risposta patologica completa e della regressione istologica tumorale dopo trattamento neoadiuvante nel carcinoma squamocellulare e adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea è stato dimostrato in diversi studi pubblicati (*Ancona 2001*¹⁴⁵, *Rohatgi 2005*¹⁴⁶, *Meredith 2010*¹⁴⁷).

Sistemi di classificazione della regressione tumorale sono stati sviluppati per definire la risposta patologica al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante preoperatorio.

I sistemi maggiormente impiegati sono quelli proposti da Mandard che suddivide la risposta al trattamento neoadiuvante in 5 differenti gradi in base alla percentuale di cellule tumorali residue e all'estensione della fibrosi (*Mandard 1994*¹⁴⁸), il sistema di classificazione di Chirieac in 4 differenti livelli in base all'estensione del tessuto tumorale residuo (0%, 1%-10%, 11-50% e > 50%) (*Chirieac 2005*¹⁴⁹) e quello proposto da Wu in 3 livelli (carcinoma residuo 0%, 1-50%, >50%) (*Wu 2007*¹⁵⁰). Nello studio di Chirieac la sopravvivenza globale variava da 133 mesi nei pazienti senza residuo tumorale a 10.5 mesi nei pazienti in cui il residuo tumorale superava il 50% e la sopravvivenza globale non variava significativamente nei pazienti con tessuto tumorale residuo tra 1%-10% e 11%-50%.

Un altro sistema è stato proposto più di recente dal Gruppo dei Patologi Americani nel 2009 (*Washington 2009*¹⁵¹).

RT preoperatoria, nelle poche esperienze in cui il dato è segnalato, consente pCR in bassa percentuale di casi ($\leq 3\%$), anche se un recente lavoro riporta una pCR del 15.3% (*Cao 2009*¹⁵²); sovrapponibili sono pure i risultati di pCR ottenuti con sola CT preoperatoria ($\sim 5\%$).

Un trattamento combinato CT/RT è invece in grado di condizionare pCR ~ in un quarto dei pazienti (21-29%) (*Rohatgi 2005*¹⁵³, *Stahl 2005*¹⁵⁴, *Swisher 2005*¹⁵⁵, *Scheer 2010*¹⁵⁶).

Un trattamento CT/RT può consentire vantaggi in termini di sopravvivenza non solo nei pCRs ma anche in caso di "down-staging" (da Stadio III a Stadio I); di contro, i pazienti non responsivi a CT/RT registrano sopravvivenze 3-4 volte inferiori rispetto ai pCRs (*Berger 2005*¹⁵⁷).

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
C	L'ottenimento di una risposta completa patologica è il principale obiettivo del trattamento neoadiuvante e rappresenta la premessa per il controllo della malattia nel tempo (153-157).	Positiva forte

Q5 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato, è indicato effettuare la resezione chirurgica dopo risposta al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante?

I limiti emersi dai risultati ottenuti con chemioradioterapia neoadiuvante e chirurgia (incremento della mortalità operatoria ~ 10-15%, significativo rischio di ricaduta a distanza nonostante una resezione curativa), hanno indirizzato a valutare prospetticamente il ruolo della chirurgia ponendola a confronto con un trattamento chemioradioterapico definitivo (dCRT).

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

Nello studio tedesco (*Stahl 2005*¹⁵⁸), che includeva solo neoplasie squamocellulari, i dati hanno evidenziato con un follow-up a 10 anni (*Stahl 2008*¹⁵⁹) una migliore sopravvivenza libera da progressione per il braccio della chirurgia, un significativo incremento di mortalità correlata al trattamento (12.8% vs 3.5%), e l'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza globale (5/10 anni 28% e 19.8% nel braccio trimodale vs 17% e

12.9% nel braccio CT/RT esclusiva). La risposta clinica alla CT di induzione (3 cicli di cisplatino, fluorouracile) prima del trattamento combinato CT/RT seguito o meno dalla chirurgia, è risultato essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza.

Nello studio francese (*Bedenne 2007*¹⁶⁰), che includeva neoplasie prevalentemente squamocellulari, i dati hanno mostrato come nei pazienti responsivi ad un trattamento CT/RT iniziale (cisplatino, fluorouracile) l'aggiunta di chirurgia *vs* il completamento della terapia CT/RT non si sia tradotto in un vantaggio significativo in sopravvivenza (a 2 anni 34% nel braccio chirurgico *vs* 40% nel braccio conservativo).

Alcuni dei motivi della sostanziale equivalenza di risultati nei due studi citati sono da ricercarsi nell'alta incidenza di mortalità perioperatoria (rispettivamente 12.8% e 9.3%) e nel numero limitato di pazienti arruolati in entrambi gli studi; dal punto di vista di qualità di vita, almeno nell'esperienza francese (*Bonnetain 2006*¹⁶¹), nei pazienti responsivi alla terapia d'induzione, non sono state evidenziate differenze tra i casi sottoposti a chirurgia e quelli che hanno proseguito il trattamento combinato CT/RT.

Negli studi sopra citati, la risposta al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante è apparsa un fattore prognostico indipendentemente correlato alla sopravvivenza, in quanto consentirebbe di selezionare un gruppo di pazienti a migliore prognosi che presumibilmente non avrà ulteriori benefici in sopravvivenza dall'intervento chirurgico rispetto al trattamento chemioradioterapico definitivo.

Diversamente, nei pazienti non responsivi al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, la chirurgia può essere efficace nel migliorare la sopravvivenza soprattutto se risulta oncologicamente radicale.

La qualità di vita dei pazienti in corso di trattamento CT/RT definitivo si è dimostrata migliore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a terapia trimodale, nei quali è stato segnalato un più tardivo completo recupero degli indici di qualità di vita (*Avery 2007*¹⁶²).

A differenza del carcinoma a cellule squamose, nell'adenocarcinoma vi sono ad oggi pochi dati prospettici sulle possibilità di attuare una strategia curativa senza impiego di chirurgia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con carcinoma squamoso localmente avanzato potenzialmente operabile ed in risposta ad una terapia d'induzione chemioradioterapica, potrebbero essere considerati per un trattamento conservativo, evitando la chirurgia e sostituendola con chemioradioterapia definitiva (159,160).	Positiva debole

La possibilità di escludere la chirurgia è da considerare in pazienti con carcinoma del tratto cervicale responsivi a CT/RT, ove l'intervento di laringoesofagectomia potrebbe essere evitato e riconsiderato solo in caso di recidiva locale o di sicura persistenza di malattia (*Bidoli 2002*¹⁶³, *Nakamura 2005*¹⁶⁴).

L'opzione chirurgica con recidiva locale dopo CT/RT definitiva dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati, in assenza di malattia in altre sedi e, in modo particolare, in caso di carcinoma squamocellulare (*Swisher 2002*¹⁶⁵).

L'esofagectomia "di salvataggio" dopo CT/RT definitiva sembra fattibile in pazienti selezionati, a fronte di maggiore morbilità e mortalità postoperatoria (*Smithers 2007*¹⁶⁶, *Nishimura 2007*¹⁶⁷).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale potenzialmente operabile andrebbero considerati per un trattamento di chemioradioterapia definitiva (163,164), riservando l'approccio chirurgico in caso di ricaduta locale o persistenza di malattia a conclusione della chemioradioterapia (165-167).	Positiva debole

Q6 – Nei pazienti anziani con carcinoma dell'esofago localmente avanzato, è indicato un trattamento chemioradioterapico definitivo?

Per quanto attiene la popolazione anziana, i dati relativi all'impiego del trattamento combinato chemioradioterapico esclusivo sono limitati; infatti, nello studio di Stahl venivano esclusi dall'arruolamento tutti i pazienti di età >70 anni e nello studio francese non è stata eseguita alcuna stratificazione per età. Tuttavia, alcune esperienze sono state condotte e raccolte in letteratura: si tratta di piccoli studi retrospettivi tesi a valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento combinato chemioradioterapico in pazienti di età >70 anni (Anderson 2007¹⁶⁸, Servagi-Vernat 2009¹⁶⁹, Xu 2014¹⁷⁰).

In uno studio francese (Tougeron 2008¹⁷¹) sono stati analizzati i dati relativi a 109 pazienti di età mediana 74 anni (range 70-88) trattati con radioterapia e chemioterapia a base di cisplatino: remissione clinica completa si è registrata nel 58% dei pazienti, sopravvivenza a 2 anni 36%, sopravvivenza mediana 15.2 mesi e progressione libera da malattia 8.2 mesi; tossicità di gr. 3-4 nel 24% dei pazienti.

Un altro studio (Rochigneux 2014¹⁷²) condotto da due istituzioni francesi ha analizzato l'outcome di 58 pazienti di età >70 anni trattati con chemioradioterapia concomitante (cisplatino e fluorouracile): si trattava di casistica non selezionata in cui sono stati inclusi anche pazienti con PS ≥ 2 e comorbidità maggiori: la sopravvivenza mediana è risultata di 14.5 mesi, in linea con il precedente lavoro e con i dati di sopravvivenza relativi a pazienti più giovani.

I risultati di un recente studio retrospettivo condotto in Cina (Xue 2015¹⁷³) sono stati analizzati in una popolazione di 116 pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago di età >70 anni: la sopravvivenza mediana è stata di 17.9 mesi e in pazienti sottoposti a chemioradioterapia di 22.3 mesi e tossicità gr. 3-4 nel 17% dei casi.

In sintesi, dagli studi clinici sinora condotti, sembra risultare come l'età non rappresenti di per sé una controindicazione oltre che per la chirurgia anche per il trattamento combinato chemioradioterapico esclusivo.

Tuttavia, emerge la necessità di introdurre nella pratica clinica una valutazione geriatrica multidimensionale ("Comprehensive Geriatric Assessment", CGA) attualmente considerata e consigliata da molte associazioni oncologiche (SIOG, EORTC, NCCN, ASCO, linee guida AIOM "Tumori dell'anziano") come strumento principale per definire le condizioni di fragilità del paziente anziano e per meglio predire morbidità e mortalità dei diversi approcci terapeutici in questo specifico setting di pazienti (Repetto 2002¹⁷⁴, Extermann 2005¹⁷⁵).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Il trattamento chemioradioterapico definitivo potrebbe essere proposto a pazienti anziani attentamente selezionati (171-173) e dopo adeguata Valutazione Geriatrica Multidisciplinare (174).	Positiva debole

Protocolli di chemioterapia e dosi di radioterapia

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

La durata ottimale dei trattamenti neoadiuvanti è variabile in diverse esperienze: 2-3 cicli di terapia possono considerarsi adeguati.

Anche per un trattamento CT/RT neoadiuvante, lo schema comprendente cisplatino e fluorouracile rimane il protocollo chemioterapico di scelta, iniziando il trattamento radioterapico al I ciclo di chemioterapia (al-Sarraf 1997¹⁷⁶).

Più recentemente, la combinazione di carboplatino e paclitaxel a cadenza settimanale concomitante a radioterapia neoadiuvante ha dimostrato buona tollerabilità ed efficacia sia nel carcinoma squamoso

dell'esofago che nell'adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea e rappresenta una valida alternativa al trattamento con cisplatino e fluorouracile (*van Hagen 2012*¹⁷⁷).

Studi di terapia neoadiuvante con associazioni CT e CT/RT includenti taxani (*Kelsey 2007*¹⁷⁸, *Jatoi 2007*¹⁷⁹, *Schuller 2008*¹⁸⁰), oxaliplatino (*O'Connor 2007*¹⁸¹), vinorelbina (*Koussis 2008*¹⁸²), irinotecan (*Kleinberg 2008*¹⁸³) consentono buone percentuali in termini di risposte cliniche e pCR, ma non sembrano in grado di migliorare in misura significativa i dati di sopravvivenza ottenibili con differenti regimi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Schemi di chemioterapia per trattamento neoadiuvante: <ul style="list-style-type: none"> cisplatino 75-100 mg/m² + fluorouracile 750-1000 mg/m² in infusione continua x 96 ore ogni 28 giorni concomitanti a radioterapia (176) carboplatino AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m² settimanali x 5 settimane concomitanti a radioterapia (177) 	Positiva forte

RT Conformazionale Tridimensionale (3D-CRT) è considerata la terapia radiante standard permettendo precisa e affidabile distribuzione di dose ai volumi bersaglio con buon risparmio di tessuti sani circostanti (*Berger 2009*¹⁸⁴).

La coregistrazione di immagini TC con PET/TC e/o EUS nella pianificazione del trattamento permette di ottimizzare accuratezza e dettaglio di definizione del *target* così come avviene con RT guidata dalle immagini (IGRT).

La radioterapia tecnicamente più avanzata, ovvero la radioterapia volumetrica ad archi con intensità modulata (VMAT) guidata dalle immagini (IGRT), sembra presentare nei confronti della radioterapia con intensità modulata statica (IMRT) e ancor più della radioterapia 3D conformazionale (3D-RT) una copertura della dose più omogenea nell'ambito del volume bersaglio irradiato e un maggior risparmio degli organi/tessuti sani (polmoni, cuore, midollo) (*Nguyen 2014*¹⁸⁵).

IGRT/VMAT sembra inoltre consentire la somministrazione di dosi differenti a volumi diversi durante le stesse sedute di irradiazione con possibili programmi di *dose-escalation* radioterapica grazie alla possibilità di somministrare *boost* concomitanti sulla malattia tumorale senza gravare sui tessuti sani (*Yang 2009*¹⁸⁶).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Dose di radioterapia per trattamento neoadiuvante: <ul style="list-style-type: none"> 50 – 50.4Gy (1.8Gy/die – 2Gy/die) se associata a cisplatino e fluorouracile 41.4Gy (1.8Gy/die) se associata a carboplatino e paclitaxel settimanali Dose di radioterapia per trattamento esclusivo: <ul style="list-style-type: none"> 50Gy – 50.4Gy (1.8Gy/die – 2Gy/die) dosi più elevate (60Gy) potrebbero essere indicate per i tumori dell'esofago cervicale 	Positiva forte

5.3 Terapia adiuvante

Q7 – Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago operato radicalmente, è indicato un trattamento chemioterapico o radioterapico adiuvante?

Per quanto riguarda il trattamento radioterapico adiuvante, le esperienze (anni '90) sono limitate e sono riferite al solo istotipo squamoso.

Sono studi disomogenei in cui sono stati inclusi pazienti R2 (Fok 1993¹⁸⁷) o con malattia metastatica (Teniere 1991¹⁸⁸, Xiao 2003¹⁸⁹).

Uno studio tedesco (Zieren 1995¹⁹⁰) ha valutato la qualità di vita dei pazienti dimostrando un recupero postoperatorio migliore con la sola chirurgia rispetto a chirurgia seguita da RT adiuvante.

RT adiuvante, pur in grado di ridurre le recidive locali e linfonodali (Chen 2009¹⁹¹), non sembra consentire incrementi di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma squamoso operabile.

Ad oggi, l'unica indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante potrebbe essere rappresentata da pazienti che abbiano ricevuto una chirurgia oncologicamente non radicale R1/R2: in tali casi, si può effettuare RT adiuvante 50 – 50.4 Gy (1.8 – 2 Gy/die) su grande volume (T + linfonodi regionali) e sovradosaggio sul letto operatorio (10Gy) con le stesse dosi per frazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti sottoposti a intervento di esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento radioterapico adiuvante (187-191).	Negativa debole

In merito alla chemioterapia adiuvante, sono stati pubblicati studi randomizzati unicamente nell'istotipo squamoso.

Lo studio francese (Pouliquen 1996¹⁹²), equamente costituito da pazienti R0 e R2, non ha evidenziato vantaggi con aggiunta di CT postoperatoria, ma ha visto incrementare la tossicità rispetto al braccio di sola chirurgia.

Studi giapponesi (Ando 1997¹⁹³, Ando 2003¹⁹⁴) non hanno evidenziato alcun vantaggio quando è stato utilizzato lo schema cisplatino e vindesina in adiuvante, mentre è stato ottenuto un beneficio a favore di CT adiuvante limitatamente a pazienti N+ quando alla vindesina è stato sostituito il fluorouracile.

In questi lavori con *end-point* primario la sopravvivenza globale non si sono osservate differenze statisticamente significative nei pazienti sottoposti a CT adiuvante *vs* sola chirurgia.

Alcuni studi retrospettivi hanno invece segnalato un vantaggio in sopravvivenza per il trattamento CT adiuvante (Jani 2000¹⁹⁵) e ristretto a pazienti con >8 linfonodi positivi (Herroor 2003¹⁹⁶).

Uno studio giapponese (Ando 2008¹⁹⁷) ha confrontato nel carcinoma squamoso operabile dell'esofago CT adiuvante *vs* CT neoadiuvante per valutare il *timing* ottimale di somministrazione della CT: dopo follow-up di 22.6 mesi, lo studio ha dimostrato la superiorità della modalità neoadiuvante sia in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR: 0.64; p=0.014) che di sopravvivenza globale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti sottoposti a esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante (193,194).	Negativa debole

Q8 – Nei pazienti sottoposti a esofagectomia per carcinoma dell'esofago, è indicato un trattamento chemioradioterapico adiuvante?

Lo studio più importante di CT/RT postoperatoria rimane l'esperienza americana dell'Intergroup (Macdonald 2001¹⁹⁸) che peraltro non ha incluso pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale ma solo adenocarcinoma gastrici e della giunzione gastroesofagea (20% della casistica). Lo studio ha valutato il ruolo di CT/RT adiuvante rispetto a sola resezione chirurgica: il trattamento post-operatorio è consistito in un ciclo di acido folinico (AF) e fluorouracile (FU) seguito da RT 45Gy in associazione a FU e due cicli addizionali di AF e FU, registrando un significativo vantaggio a 3 anni sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (48% vs 31%) che di sopravvivenza globale (50% vs .41%) per il braccio di trattamento CT/RT, beneficio esteso anche al carcinoma gastroesofageo e in tutti i pazienti ad alto rischio di ricaduta.

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

Ad un follow-up superiore a 10 anni, il vantaggio per il braccio di trattamento vs sola chirurgia si mantiene nei pazienti in stadio IB-IV (M0) con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea, senza incremento della tossicità tardiva (Macdonald 2009¹⁹⁹).

In analisi retrospettive (Bedard 2001²⁰⁰, Rice 2003²⁰¹), l'aggiunta di un trattamento chemioradioterapico adiuvante è stato associato a un beneficio in termini di sopravvivenza limitatamente ai pazienti con linfonodi positivi all'intervento chirurgico, beneficio riscontrato in entrambi gli istotipi più comuni.

A tal proposito, nel sottogruppo di pazienti a prognosi più sfavorevole dopo resezione chirurgica (pT3N+, pT4N0, pT4N+ o margini di resezione positivi), un più recente studio di fase II non randomizzato ha sondato il possibile beneficio di CT/RT concomitante (cisplatino, fluorouracile): dopo follow-up di 5 anni, i risultati sono risultati superiori ai controlli storici (OS 51%, controllo locale 86%, controllo della malattia metastatica a distanza 56%) (Adelstein 2009²⁰²).

Uno studio randomizzato CT vs CT/RT adiuvante non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza (Tachibana 2003²⁰³).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	I pazienti sottoposti a esofagectomia (R0) per carcinoma squamoso dell'esofago non dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemioradioterapico adiuvante, anche nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio di ricaduta locale e/o sistemica (200-202).	Negativa debole
B	I pazienti sottoposti a esofagectomia (R0) per adenocarcinoma dell'esofago distale non dovrebbero essere sottoposti a chemioradioterapia adiuvante (200-202).	Negativa debole
D*	Nel carcinoma dell'esofago il trattamento neoadiuvante (possibilmente chemioradioterapico) si fa preferire al trattamento adiuvante in termini di compliance, fattibilità, tossicità ed efficacia.	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

5.4 Terapia perioperatoria

Q9 – Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago resecabile, è indicato un trattamento chemioterapico perioperatorio?

Uno studio randomizzato di confronto fra CT perioperatoria (epirubicina, cis-platino, fluorouracile) e chirurgia (250 pazienti) vs sola chirurgia (253 pazienti) è stato di recente condotto in pazienti con carcinoma gastrico resecabile (74% della casistica), adenocarcinoma dell'esofago distale (14%) e della giunzione gastroesofagea (11%) (MAGIC trial) (Cunningham 2006²⁰⁴).

Il trattamento CT ha previsto 3 cicli pre e 3 cicli post-operatori di epirubicina, cisplatino, fluorouracile (ECF): il braccio di CT perioperatoria ha permesso un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (a 5 anni: 36% vs 23%), in sopravvivenza libera da progressione (51,7% vs 36,8%) ed un maggior numero di pT1 e pT2 rispetto alla sola chirurgia.

Più di recente, uno studio del gruppo francese FNCLCC-FFCD (Ychou 2011²⁰⁵) ha pubblicato i dati relativi a 224 pazienti in prevalenza con adenocarcinoma dell'esofago distale e della giunzione gastroesofagea (75%) e nell'adenocarcinoma gastrico resecabile (25%), randomizzati a ricevere CT perioperatoria (2-3 cicli pre con cisplatino e fluorouracile seguiti da 3-4 cicli post-operatori con gli stessi farmaci) vs sola chirurgia. Nello studio, chiuso prematuramente per scarso accrual, il braccio di CT perioperatoria ha ottenuto un vantaggio in sopravvivenza globale (a 5 anni: 38% vs 24%), in sopravvivenza libera da malattia (34% vs 19%) e un significativo incremento nel numero di resezioni R0, senza comportare maggior morbilità postoperatoria.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con adenocarcinoma resecabile dell'esofago distale potrebbero essere avviati a chemioterapia perioperatoria con regimi a 2-3 farmaci (schema ECF oppure cisplatino e fluorouracile x 2-3 cicli) seguiti da chirurgia e chemioterapia adiuvante (con gli stessi farmaci x 2-3 cicli) (204, 205).	Positiva debole

6. Trattamento dello stadio localmente avanzato non operabile

Obiettivo del trattamento CT/RT esclusivo è la guarigione della malattia e l'ottenimento di un miglior controllo locale con allungamento della sopravvivenza libera da progressione.

L'indicazione terapeutica corrente vede l'impiego concomitante di CT (schemi a base di cisplatino, fluorouracile o taxani) ed RT con intento curativo (Crehange 2007²⁰⁶).

Uno studio retrospettivo francese (Di Fiore 2006²⁰⁷) condotto su pazienti trattati con CT/RT esclusiva, ha evidenziato quali fattori predittivi di sopravvivenza la risposta clinica completa, il calo ponderale (<10%) e il performance status (ECOG 0-1).

Q10 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile, è indicato un trattamento concomitante chemioradioterapico esclusivo o un trattamento radioterapico?

Nello studio RTOG 85-01 (Herskovic 1992²⁰⁸, al-Sarraf 1997²⁰⁹, Cooper 1999²¹⁰), pazienti con carcinoma dell'esofago T1-3 N0-1 (85% forme squamose) sono stati randomizzati a RT (64Gy) o CT/RT (RT 50Gy)

con CT a base di cisplatino e fluorouracile: nel braccio CT/RT si è ottenuta una sopravvivenza a 3 anni ~ 30% vs 0%, e una sopravvivenza a 5 anni ~ 26% vs 0% con diminuzione di ricadute locali (45% vs 69%) e metastasi a distanza (12% vs 40%) malgrado l'incidenza di tossicità sia risultata significativamente superiore (20% vs 3%).

Un incremento nella dose di RT non sembra comportare un miglioramento in sopravvivenza dei pazienti: nello studio RTOG 94-05 (Minsky 2004 ²¹¹), in pazienti sottoposti a CT e RT a dosi differenti (64.8Gy vs 50.4Gy), non sono state evidenziate differenze significative nei due bracci di trattamento (*high dose vs low dose*) e anche per le ricadute locali, le percentuali sono state simili.

La metanalisi (Wong 2003 ²¹²) ha dimostrato come CT/RT sia superiore a sola RT nel carcinoma squamoso inoperabile non metastatico, con determinati criteri di eleggibilità (buon *performance status*, possibilità di completare il programma definito).

Una revisione delle metanalisi pubblicate negli ultimi anni conferma come nelle forme non operabili un trattamento combinato CT/RT esclusivo sia superiore alla sola RT, seppur a fronte di maggiore tossicità (Munro 2004 ²¹³).

I risultati in termini di sopravvivenza registrati nello studio RTOG 94-05 (sopravvivenza a 1 anno ~ 66%) non sono stati significativamente migliorati nello studio RTOG 0113 di più recente pubblicazione (Ajani 2008 ²¹⁴), in cui sono stati valutati due regimi di CT di induzione seguiti da CT/RT (entrambi includenti taxani, uno senza fluorouracile) in malattia non resecabile o in pazienti clinicamente *unfit* per la chirurgia, risultando altresì gravati da elevata morbidità.

CT/RT concomitante è inoltre superiore all'approccio sequenziale CT → RT (Araujo 1991 ²¹⁵, Roussel 1994 ²¹⁶, Slabber 1998 ²¹⁷).

Studi di fase II più recenti hanno confermato l'efficacia del trattamento CT/RT concomitante definitivo nel carcinoma localmente avanzato dell'esofago, impiegando schemi a base di platino derivati (Meerten 2010 ²¹⁸) o a base di fluoropirimidine.

In uno studio randomizzato (Ruppert 2010 ²¹⁹), il trattamento CT/RT con carboplatino e paclitaxel ha mostrato un buon profilo di tollerabilità, risultando superiore alla combinazione cisplatino e irinotecan sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che in termini di sopravvivenza globale.

In uno studio randomizzato di fase II (Conroy 2014 ²²⁰), pazienti con carcinoma non resecabile dell'esofago (prevalentemente squamosi) o *unfit* per chirurgia, sono stati randomizzati a ricevere CRT con schema FOLFOX-4 (fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino) o CRT con fluorouracile e cisplatino: i dati conclusivi dello studio dopo follow-up di 2 anni indicano come il braccio di trattamento combinato con oxaliplatino risulti equiattivo e ben tollerato, sebbene non mostri vantaggi significativi in sopravvivenza libera da progressione (9.7 vs 9.4 mesi) e sopravvivenza globale (23 vs 15 mesi).

Come evidenziato in un lavoro retrospettivo (Gwynne 2011 ²²¹), il trattamento CT/RT definitivo sembra dimostrarsi vantaggioso anche nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato dell'esofago: nello studio vengono riportate sopravvivenze a 2-, 3- e 5-anni del 44%, 33% e 19.5% rispettivamente, con sopravvivenza media di 21 mesi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti in buon performance status con carcinoma localmente avanzato non resecabile dell'esofago viene raccomandato un trattamento concomitante chemioradioterapico esclusivo, superiore sia alla sola radioterapia, sia ad un approccio sequenziale di chemioterapia seguita da radioterapia (212, 213).	Positiva forte

Il controllo locale rimane un problema importante (ricadute ~ 35-50%) e la stadiazione linfonodale assume elevata rilevanza; il rischio di ricaduta rimane elevato anche in diverse esperienze con aggiunta di brachiterapia a CT/RT (Gaspar 2000 ²²²) così come rimane limitato il numero di pazienti che completano il trattamento.

Nella scelta di un trattamento in questo *subset* di pazienti, considerata la sopravvivenza quale *endpoint* primario, devono essere adeguatamente valutati i costi/benefici, con particolare attenzione agli effetti tossici tardivi dei trattamenti stessi (versamenti pleurici, pericardici, polmoniti post-attiniche, esofagiti), tossicità di cui disponiamo pochi dati pubblicati (*Ishikura 2003*²²³, *Takahari 2008*²²⁴).

A tal proposito, una revisione condotta in pazienti trattati con CT di induzione e CT/RT definitiva ha rilevato una correlazione tra impiego di CT sistemica e incrementato rischio di polmoniti, suggerendo un possibile ruolo di CT nel sensibilizzare il tessuto polmonare al danno da RT (*Wang 2008*²²⁵).

I pochi dati oggi disponibili nel trattamento dei pazienti anziani (>70 anni) indicano fattibile ed efficace un approccio CT/RT nel carcinoma localmente avanzato non operabile, malgrado non siano trascurabili per eventi avversi le percentuali di riduzione delle dosi di farmaco, la dilazione del trattamento e la sua discontinuazione (*Tougeron 2008*²²⁶).

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

7. Carcinoma dell'esofago cervicale

Per i tumori dell'esofago a sede cervicale, il trattamento combinato CT/RT esclusivo ha evidenziato risultati sovrapponibili a chirurgia (laringoesofagectomia totale), con minore tossicità (*Hancock 1984*²²⁷), non pregiudicando la possibilità di un approccio chirurgico in caso di residuo di malattia (*Nishimura 2007*²²⁸).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale localmente avanzato vanno considerati per un trattamento concomitante di chemioradioterapia esclusiva (227).	Positiva forte
D	I pazienti con carcinoma dell'esofago cervicale che mostrano persistenza di malattia dopo chemioradioterapia esclusiva vanno indirizzati ad approccio chirurgico (228).	Positiva forte

8. Trattamento dello stadio avanzato e delle recidive

8.1 Supporto nutrizionale

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

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

Tre studi randomizzati (*Moloney 1983*²²⁹, *Arnold 1989*²³⁰, *Nayel 1992*²³¹) hanno dimostrato che pazienti con carcinoma testa-collo che durante RT assumevano supplementi orali avevano assunzione di energia e proteine maggiore rispetto a pazienti sottoposti a trattamento standard, senza beneficio in termini di variazione del peso corporeo o risposta al trattamento.

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

Quando si associavano supplementi orali e *counselling* nutrizionale personalizzato (*Isenring 2005*²³²), si otteneva una perdita di peso significativamente inferiore, migliori condizioni generali e di qualità di vita.

Recentemente uno studio randomizzato (Ravasco 2005²³³) ha dimostrato che un approccio intensivo di *counselling* e di supplementazione orale portava a una riduzione degli effetti collaterali da RT ed una miglior qualità di vita che persisteva a 3 mesi di distanza da RT.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il supporto nutrizionale mediante supplementi orali eventualmente associato a supervisione dietetica è indicato per migliorare l'assunzione di nutrienti e lo stato nutrizionale dei pazienti durante trattamento radioterapico (229-231).	Positiva forte
A	Il supporto nutrizionale orale associato a supervisione dietetica (almeno bisettimanale) potrebbe essere indicato anche per migliorare la compliance al trattamento e la qualità di vita dei pazienti (232, 233).	Positiva debole

Nutrizione per sonda in pazienti disfasci candidati a RT

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

Uno studio prospettico (Bozzetti 1998²³⁴) e diversi studi retrospettivi (Marcy 2000²³⁵, Jenkinson 2007²³⁶) hanno dimostrato che la nutrizione per sonda è in grado di ridurre la perdita di peso anche quando RT si associa a CT (Odelli 2005²³⁷); inoltre vi è miglior qualità di vita, si riducono le interruzioni di trattamento e vi è minor necessità di ricovero per pazienti ambulatoriali (Daly 1995²³⁸, Lee 1998²³⁹).

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

Non vi sono studi randomizzati che confrontino nutrizione per sonda vs PEG ma uno studio retrospettivo comparativo (Mekhail 2001²⁴⁰) ha dimostrato che entrambe le procedure sono in grado di mantenere il peso corporeo sebbene PEG sia preferita in quanto cosmeticamente superiore e capace di assicurare una miglior mobilità e conseguente miglior qualità di vita.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La nutrizione enterale per sonda dovrebbe essere considerata nei pazienti disfagici candidati a radioterapia o chemioradioterapia in quanto in grado di limitare il calo ponderale, mantenere una miglior qualità di vita, facilitare l'esecuzione del trattamento oncologico e ridurre la frequenza di ospedalizzazione nei pazienti ambulatoriali (234-240).	Positiva debole

Supporto nutrizionale perioperatorio

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

Limitandoci a questi ultimi, nessun significativo vantaggio clinico è emerso dal confronto tra nutrizione enterale vs parenterale (Baigrie 1996²⁴¹, Reynolds 1997²⁴², Page 2002²⁴³) né dal confronto tra impiego di formule standard e quelle arricchite in immunonutrienti (Van Bokhoerst 2001²⁴⁴, Sakurai 2007²⁴⁵), che però possono migliorare alcuni parametri immunologici e nutrizionali (Ryan 2009²⁴⁶).

Nonostante l'assenza di dimostrato beneficio clinico del supporto nutrizionale perioperatorio, occorre considerare che "*absence of evidence of an effect is not evidence of absence of effect*" (Altman 1995²⁴⁷) e che pertanto occorre valutare il ruolo della nutrizione perioperatoria nel contesto più generale della *perioperative care*: un'ampia letteratura sostiene che nella chirurgia maggiore una nutrizione enterale

precoce (in particolar modo una immunonutrizione) riduca l'incidenza di complicanze in confronto alla nutrizione parenterale o alla semplice somministrazione di infusioni isotoniche (*Weimann 2006*²⁴⁸, *Bozzetti 2007*²⁴⁹, *Braga 2009*²⁵⁰).

Una revisione sul ruolo metabolico, nutrizionale e clinico della nutrizione artificiale nel carcinoma dell'esofago è stata recentemente pubblicata (*Bozzetti 2009*²⁵¹).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nei pazienti da sottoporre a intervento per carcinoma dell'esofago è indicato un supporto nutrizionale perioperatorio, preferibilmente per via enterale (241-251).	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

8.2 Terapie palliative

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

In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l'estensione murale, transmurale ed extramurale della lesione (*Wehrmann 2002*²⁵²).

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

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

Dilatazione per via endoscopica

Non è un trattamento definitivo ma un atto preliminare, di valutazione alla protesizzazione o alla PEG; la dilatazione può diventare inefficace dopo 1-2 settimane e pertanto si deve considerare un momento del trattamento o una terapia da eseguire in associazione ad altri trattamenti (*Moses 1985*²⁵³, *Lundell 1989*²⁵⁴).

Terapie ablative endoscopiche

Iniezione di sostanze sclerosanti

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

Ablazione laser

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

Rivolta a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale, offre migliori risultati nelle recidive piccole e soprattutto se localizzate al terzo medio dell'esofago (*Burke 1996*²⁵⁵).

L'aggiunta di brachiterapia o di RT all'ablazione laser prolunga l'intervallo tra i trattamenti ma si associa ad aumentata incidenza di stenosi e fistole (*Spencer 2002*²⁵⁶).

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

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

Ablazione con argon plasma coagulation (APC)

Combinazione di gas argon ed energia monopolare che conduce energia senza venir a contatto con i tessuti, favorendo coagulazione e necrosi (*Akhtar 2000*²⁵⁷).

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

Terapia fotodinamica

Tecnica selettiva con vantaggi rispetto al laser, mira direttamente al tessuto neoplastico, non intacca i tessuti integri; tecnica costosa e gravata da tossicità (Little 2003²⁵⁸, Yano 2005²⁵⁹).

E' attualmente in fase di valutazione nelle displasie ad alto grado in esofago di Barrett (Overholt 2007²⁶⁰).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Il trattamento laser, l'ablazione con APC e la terapia fotodinamica potrebbero essere impiegati per il controllo dei sintomi ostruttivi da lesioni neoplastiche esofagee endoluminali, e il loro utilizzo potrebbe trovare indicazione anche in casi di crescita tumorale dopo posizionamento di stent esofageo (255-259).	Positiva debole

*opinione espressa dal panel

Protesi

Il mezzo più idoneo e immediato per migliorare il sintomo disfagia (Lowe 2004²⁶¹).

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

Indicazioni principali: lesioni stenotomanti vegetanti e infiltranti dell'esofago toracico e cardiaco, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (Segalin 1997²⁶²) (Ross 2007²⁶³).

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

I problemi dopo posizionamento di protesi si verificano quando la parte distale della protesi si trova in spazio vuoto come a livello cardiaco con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (RT) (Sumiyoshi 2003²⁶⁴).

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nell'ambito delle procedure palliative, il posizionamento di stent autoespansibile va considerato per un rapido miglioramento della disfagia e la ripresa dell'alimentazione orale (261-264).	Positiva forte

PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)

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

Riresezione chirurgica

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

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

Radioterapia e Chemioterapia palliative

RT da sola, sia a fasci esterni che brachiterapia endoluminale (BRT), ha effetti di palliazione sul sintomo (disfagia, odinofagia) nel 60-70% dei pazienti e una durata di risposta ~ 6 mesi (Turrisi 2002²⁶⁵).

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

Non è ancora definito se BRT sia in grado di fornire un beneficio addizionale a RT o a terapia combinata CT/RT (Gaspar 1997²⁶⁶).

Diversi studi (Homs 2004²⁶⁷, Stahl 2005²⁶⁸) hanno confrontato BRT vs posizionamento di stent autoespansibile evidenziando come BRT (singola dose 12Gy) sia superiore in termini di palliazione a lungo termine della disfagia, mentre lo stent esofageo consente un più rapido miglioramento della disfagia; nel braccio di trattamento con BRT si sono inoltre registrate minori complicanze e miglior qualità di vita dei pazienti.

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

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In casi selezionati, i pazienti disfagici potrebbero avvantaggiarsi di un trattamento con brachiterapia per un controllo più duraturo sul sintomo (267, 268).	Positiva debole

Mediante CT/RT con intento palliativo, nei pazienti non operati chirurgicamente, il miglioramento della sintomatologia si può ottenere nel 70-75% dei pazienti, con elevate risposte obiettive; oltre 50% dei casi non ricompare disfagia (NCCN 2009²⁶⁹) e i risultati in sopravvivenza sono significativamente superiori al solo posizionamento di protesi esofagea (Wong 2008²⁷⁰).

Uno studio (Crehan 2007²⁷¹) ha valutato l'impatto di due diversi regimi di RT (CT/RT con 5FU e CDDP e 46Gy vs stessa combinazione di farmaci concomitanti con RT *split-course*) per selezionare i *responder* candidabili a CT/RT definitiva o CT/RT neoadiuvante alla chirurgia: il trattamento CT/RT *long-course* (infusione protratta) si è rivelato superiore al regime *split-course* in tutti i parametri (sopravvivenza, intervallo libero da malattia a 2 anni e svantaggio per il regime *split-course* nel maggior numero di interventi palliativi registrati durante follow-up ovvero posizionamento di stent e maggior ospedalizzazione).

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

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

8.3 Terapia sistemica della malattia metastatica

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

Una analisi retrospettiva (*Chau 2007*²⁷²) (1.680 pazienti con adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare) non ha evidenziato differenze significative tra le due istologie, ma solo un *trend* a favore dell'adenocarcinoma per numero di risposte obiettive e sopravvivenza mediana.

Una revisione sistematica condotta da Cochrane Collaboration (*Homs 2006*²⁷³) nel carcinoma dell'esofago in fase metastatica ha evidenziato la mancanza di efficacia di un trattamento CT vs sola terapia di supporto, ma l'esiguo numero di trial clinici randomizzati pubblicati e inclusi nella review, il numero limitato di pazienti eleggibili ed i trattamenti CT subottimali presi in esame non permettono di trarre considerazioni conclusive, confermando l'assoluta necessità di studi con adeguata potenza statistica corredati da una valutazione della qualità di vita dei pazienti (ad es. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio avanzato ed in buon performance status è raccomandato un trattamento chemioterapico sistemico (272, 273).	Positiva forte

Q11 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio avanzato, è raccomandabile un trattamento di prima linea in monochemioterapia o un trattamento polichemioterapico?

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

Tra i vari farmaci utilizzati, il cisplatino rimane uno degli agenti chemioterapici più efficace in prima linea metastatica con risposte obiettive ~ 25% (*Leichman 1991*²⁷⁴), mentre docetaxel (*Muro 2004*²⁷⁵), paclitaxel (*Kelsen 1994*²⁷⁶, *Ilson 2007*²⁷⁷), irinotecan (*Muhr-Wilkenshoff 2003*²⁷⁸) ed etoposide si equivalgono con risposte obiettive non superiori a 20% e sopravvivenza ~ 8-10 mesi.

Da una recente analisi retrospettiva sembrerebbe che paclitaxel sia meglio tollerato di docetaxel in pazienti pretrattati con platino (*Mizota 2011*²⁷⁹).

Risposte obiettive ~ 20% si ottengono con somministrazione in monoterapia di fluorouracile, bleomicina, vindesina e vinorelbina; quest'ultima, attiva nell'istitipo squamoso con risultati equivalenti in pazienti pretrattati e non pretrattati (*Bidoli 2001*²⁸⁰) sembrerebbe avere scarsa attività antitumorale nell'adenocarcinoma (*Kulke 2006*²⁸¹).

Capecitabina (*Ajani 2006*²⁸², *Saif 2008*²⁸³) è una possibile alternativa al fluorouracile con il vantaggio di una significativa riduzione dei rischi di complicanze tossiche.

Le associazioni a due farmaci a base di cisplatino o a base di taxani sembrano garantire una maggiore attività:

- doppietta cisplatino e fluorouracile: OR ~ 20-50% (*Ajani 1994*²⁸⁴); questa associazione, in uno studio randomizzato di fase II (*Bleiberg 1997*²⁸⁵) ha dimostrato di essere maggiormente attiva rispetto alla monochemioterapia con solo cisplatino.
- doppiette cisplatino e vinorelbina (*Conroy 2002*²⁸⁶) o irinotecan (*Ajani 2002*²⁸⁷) o capecitabina (*Lee 2008*²⁸⁸): OR ~ 35-45% e sopravvivenza ~ 10 mesi indipendentemente dalla combinazione impiegata, senza differenze tra carcinoma squamoso e adenocarcinoma.
- doppiette docetaxel e cis-platino o docetaxel e fluoropirimidine. OR ~ 20-45%, sia in schedula settimanale che trisettimanale con sopravvivenze ~ 8-10 mesi (*Lordick 2003*²⁸⁹, *Giordano 2006*²⁹⁰, *Kim 2008*²⁹¹).
- doppietta paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino (*Ilson 2000*²⁹², *El-Rayes 2004*²⁹³).

Relativamente all'adenocarcinoma dell'esofago in fase metastatica, il trattamento può essere ad oggi assimilabile a quello riservato ai tumori della giunzione gastroesofagea e dello stomaco, malgrado manchino studi clinici disegnati ad hoc e la percentuale, seppur variabile, dei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale arruolati nei trial spesso disegnati per il carcinoma gastrico, risulti modesta.

Lo studio NCCTG (*Jatoi 2006*²⁹⁴) ha testato l'attività di oxaliplatino con capecitabina nell'adenocarcinoma metastatico dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, definendo le dosi dei singoli agenti per un migliore profilo di tollerabilità.

Nell'esperienza australiana sembrerebbero impiegabili con vantaggio variazioni dello schema DCF (docetaxel, cisplatino, fluorouracile) anche nell'adenocarcinoma dell'esofago distale (20-25% della casistica), per renderne migliorabile la tollerabilità senza ridurne l'efficacia (*Tebbutt 2010*²⁹⁵).

Nello studio REAL-2 (*Cunningham 2008*²⁹⁶) sono stati inclusi anche pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale (35%) per valutare l'efficacia di capecitabina vs fluorouracile e di oxaliplatino vs cisplatino: il primo braccio ha utilizzato ECF classico, il secondo la sostituzione di cisplatino con oxaliplatino (EOF), il terzo e quarto la sostituzione di fluorouracile con capecitabina (ECX e EOX): tra capecitabina e fluorouracile non sono state riscontrate differenze in termini di tossicità, risposte e sopravvivenza; oxaliplatino ha mostrato un differente profilo di tossicità in comparazione a cisplatino (minor incidenza di neutropenia, alopecia, tossicità renale, maggior neuropatia periferica e diarrea), con efficacia simile, e tra i bracci di randomizzazione si è evidenziato un vantaggio di EOX vs ECF in termini di risposte e sopravvivenza a 1 anno (46.8% vs 37.7%). L'età media variava da 61 a 65 anni nei diversi bracci di trattamento per cui va considerato che non è disponibile un dato di sicurezza relativo all'impiego di epirubicina nel paziente anziano.

Lo studio del gruppo tedesco AIO (*Al-Batran 2008*²⁹⁷) ha confrontato la combinazione fluorouracile, acido folinico, oxaliplatino (FLO) vs fluorouracile, acido folinico, cisplatino (FLP) nel carcinoma gastroesofageo metastatico riscontrando un vantaggio per lo schema FLO in termini di minor tossicità e un trend favorevole in sopravvivenza libera da progressione (5.8 vs 3.9 mesi) ma senza differenze significative in sopravvivenza globale (10.7 vs 8.8 mesi); il beneficio di FLO diviene statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti ≥65 anni per risposta obiettiva (41.3% vs 16.7%), tempo a progressione, sopravvivenza libera da progressione di malattia (6.0 vs 3.1 mesi) e sopravvivenza globale (13.9 vs 7.2 mesi).

Lo stesso gruppo (*Al-Batran 2013*²⁹⁸) ha condotto uno studio randomizzato di confronto tra regime FLO vs FLOT (aggiunta di Taxotere) nella popolazione dei pazienti anziani con età > 65 anni per valutare attività e tollerabilità della tripletta in questo setting di pazienti. La tripletta era associata a più alta incidenza di eventi avversi gr. 3-4 (FLOT 81.9% vs FLO 38.6%; p<.001) e un peggioramento della qualità di vita misurato (questionari EORTC QoL). Non si osservano differenze nei due bracci relativamente alla durata del trattamento, morti tossiche, dosi cumulative. L'utilizzo della tripletta si associava ad un miglioramento del tasso di risposta e dell'intervallo libero da progressione nel sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata e di età 65-70 anni, mentre nessun vantaggio veniva dimostrato nei pazienti con malattia metastatica e/o età > 70 anni.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nello stadio avanzato, la combinazione cisplatino o suoi derivati (oxaliplatino) in associazione a fluorouracile (o fluoropirimidine orali) rappresenta lo schema terapeutico di riferimento per entrambi gli istotipi, squamoso e adenocarcinoma (284, 285).	Positiva forte
D*	Analogamente a quanto proposto per il carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea, i pazienti in buon performance status con adenocarcinoma dell'esofago distale potrebbero essere indirizzati ad un trattamento chemioterapico a tre farmaci, aggiungendo epirubicina o un taxano alla doppietta cisplatino (o oxaliplatino) e fluorouracile (o fluoropirimidine orali) (297, 298).	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nello stadio avanzato, il trattamento in monochemioterapia rappresenta una possibile opzione terapeutica nei pazienti non in grado di tollerare un programma di polichemioterapia.	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	<p>Nei pazienti in buone condizioni generali con carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago in fase metastatica, l'aggiunta di un terzo farmaco (taxano) a una chemioterapia a due farmaci (fluorouracile e cisplatino) potrebbe essere proposta per la prima linea di trattamento.</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della combinazione DCF", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 8).</i></p>	Positiva debole

Q12 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio avanzato, è raccomandabile un trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto?

Si stima che il 40% dei pazienti in cui vi è fallimento alla prima linea di chemioterapia possa essere candidabile ad ulteriore trattamento chemioterapico (Chau 2004²⁹⁹).

Non vi sono però dati sufficienti che supportino l'impiego routinario di una chemioterapia di seconda linea. Una revisione di 29 trial su questo specifico argomento ha evidenziato un modesto e breve beneficio di un trattamento di II linea (principalmente monoterapie, doppie e targeted therapy) con tasso di risposte 0%–9%, tempo alla progressione < 4 mesi, sopravvivenza mediana 4–11 mesi, ribadendo la necessità che i pazienti vengano preferibilmente arruolati in studi clinici controllati (Thallinger 2011³⁰⁰).

Per quanto riguarda l'istotipo adenocarcinoma, in uno studio di fase III (COUGAR-02) condotto in pazienti in progressione ad un regime contenente platino e fluoropirimidine, il docetaxel ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (5.2 mesi vs 3.6 mesi p=.01) (Ford 2014³⁰¹).

Non esistono studi prospettici mirati a valutare l'utilità di trattamenti di 2° linea nel paziente anziano. In una analisi retrospettiva di 55 casi con età media di 76 anni, il 51% dei pazienti aveva ricevuto una ulteriore linea di terapia a progressione con significativo vantaggio di sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto alla terapia di supporto (6.8 mesi vs 1.4 mesi) (Berger AK 2015³⁰²).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti selezionati ed in buon performance status potrebbe essere considerata una seconda linea di trattamento, con farmaci non cross resistenti (300-302).	Positiva debole

Q13 – Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio avanzato, è raccomandabile un trattamento con farmaci a bersaglio molecolare?

La famiglia dei recettori dell'epidermal growth factor (EGFR) è stata studiata con anticorpi monoclonali (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), inibitori delle tirosin chinasi (erlotinib, gefitinib, lapatinib), anticorpi monoclonali anti-VEGF (bevacizumab, ramucirumab) e anticorpi monoclonali con specificità per il dominio extracellulare di HER2 (trastuzumab).

Con particolare riferimento all'adenocarcinoma dell'esofago, non vi sono in letteratura studi specificatamente dedicati: il sottogruppo, quando presente, viene sempre incluso in studi disegnati per il carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (Pasini 2011³⁰³). Mancano inoltre dati disaggregati in quanto gli studi non dispongono di adeguato potere statistico.

Né panitumumab né cetuximab associati a chemioterapia hanno migliorato la sopravvivenza globale (OS) o la sopravvivenza libera da malattia (PFS) nello studio REAL-3 (Waddel 2013³⁰⁴) (adenocarcinoma dell'esofago 40% della casistica) e nello studio EXPAND (Lordick 2013³⁰⁵). L'utilizzo di panitumumab è risultato detrimentalmente in termini di OS. In entrambi gli studi la media OS era di ~ 9 mesi nel braccio sperimentale vs 11 mesi nel braccio della sola chemioterapia.

Erlotinib e gefitinib sono stati valutati in studi di fase II senza che vi fosse evidenza di beneficio, mostrando percentuali di risposta in circa il 10% e OS di circa 5 mesi (Ilson 2011³⁰⁶, Adelstein 2012³⁰⁷).

Studi randomizzati di Fase III che hanno impiegato trastuzumab in associazione a chemioterapia (Bang 2010³⁰⁸), o ramucirumab da solo o in associazione a taxani (Fuchs 2014³⁰⁹, Wilke 2014³¹⁰), hanno arruolato solo pazienti con adenocarcinoma dello stomaco e della giunzione gastroesofagea: i risultati e relative raccomandazioni cliniche sono pubblicati nelle Linee Guida AIOM inerenti la patologia gastrica e la giunzione gastroesofagea (LG AIOM – Neoplasie dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica 2017).

9. Carcinoma dell'esofago a piccole cellule

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

Dal punto di vista morfologico è identico alla controparte bronchiale con piccole cellule rotonde con scarso citoplasma, nucleo denso e granulare ed evidenza immunoistochimica e ultrastrutturale di differenziazione neuroendocrina (Craig 1995³¹¹).

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

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

La casistica più consistente è stata pubblicata dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York (Brenner 2004³¹²) (**Livello di evidenza 3**): 544 casi di carcinoma a piccole cellule del tratto gastroenterico, 290 dei quali (53.3%) a localizzazione esofagea; il dato indica che l'esofago è la sede di insorgenza più frequente del canale alimentare per questa forma istologica e il suo riscontro è meno inusuale di quanto ci si possa attendere.

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

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

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

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

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

La chirurgia può trovare indicazione nel controllo della malattia residua sull'esofago nei casi in cui si ottiene una remissione clinica completa radiologica, essendo inusuale la remissione completa patologica (*Pantvaidya 2002* ³¹³).

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

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

Non vi sono indicazioni sul ruolo della profilassi encefalica radioterapica nei pazienti radicalmente operati, ma può essere condivisibile adottare lo stesso atteggiamento che si utilizza nel carcinoma a piccole cellule del polmone (*LG AIOM – Neoplasie del polmone 2017*).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con carcinoma a piccole cellule dell'esofago è raccomandato un trattamento chemioterapico sistemico in analogia a quanto indicato nel carcinoma a piccole cellule del polmone.	Positiva forte

10. Follow-Up

Malgrado sia opinione comune che un regolare follow-up nei tumori gastro-enterici possa giocare un ruolo fondamentale nell'individuare precocemente la ricaduta locale o a distanza, ad oggi mancano dati prospettici che possano indicare il follow-up appropriato nei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento CT/RT definitivo. Le uniche evidenze provengono da dati retrospettivi (*Mariette 2003* ³¹⁴, *Abate 2010* ³¹⁵, *Oppedijk 2014* ³¹⁶). E' comunque opinione comune che in una patologia così complessa, il follow-up debba essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga possibilmente chirurgo, oncologo medico, radioterapista, otorinolaringoiatra e nutrizionista.

Nei pazienti sottoposti a trattamento primario, ad eccezione dei candidati a chirurgia di salvataggio dopo CT/RT definitiva, non vi è evidenza che un regolare follow-up possa influenzare la sopravvivenza. Il tasso di recidiva post-resezione raggiunge il 90% dei pazienti operati; la ripresa di malattia nella maggioranza dei casi si presenta nei primi due anni. Nell'analisi multivariata del CROSS trial, il rischio di sviluppare la recidiva locoregionale è più alto nei pazienti sottoposti a chirurgia R1, nella popolazione pN1 o con istologia squamosa. Tuttavia, non sono disponibili studi randomizzati di confronto tra diverse strategie di follow up o sulla scorta del rischio di recidiva di malattia.

Per la diagnosi precoce di ripresa di malattia, le linee guida internazionali per il trattamento dei tumori dell'esofago dell'esofago (*ESMO 2013* ³¹⁷, *NCCN 1.2016* ³¹⁸) sottolineano come le raccomandazioni provengano da studi retrospettivi e dall'opinione di esperti, mancando, come già sottolineato, dati prospettici. Si raccomanda innanzitutto, di effettuare una prima visita entro 4-6 settimane dal trattamento chirurgico per valutare eventuali complicanze e lo stato nutrizionale, quindi visita medica ad intervalli di 3-4 mesi per il primo anno, ogni sei mesi al secondo anno, quindi annualmente.

Per quanto riguarda il ruolo dell'endoscopia, nello stadio 0-I (Tis, T1a e T1b), laddove è stata eseguita una resezione per via endoscopica, EGDS trova indicazione possibilmente ogni sei mesi per i primi 2 anni, quindi annualmente nei tre anni successivi (Tis), ogni tre mesi per il primo anno, ogni sei mesi nel secondo anno, quindi annualmente nei tre anni successivi (nei T1); tuttavia, nei pazienti sottoposti ad esofagectomia stadio 0-1 dati retrospettivi riportano un valore limitato dell'endoscopia di follow up nel rilevamento della recidiva locale asintomatica (*Lou 2013* ³¹⁹).

Nei pazienti stadio Tis, T1a e T1b, sottoposti a terapia definitiva, con residuo esofago di Barrett, dovrebbe essere presa in considerazione una EGDS di follow-up ogni 3-6 mesi. Nello stadio II-III (T2-T4, N0-N+, T4b) l'EGDS non è invece raccomandata nella popolazione di pazienti sottoposti a terapia trimodale, poiché la recidiva locoregionale è meno probabile; al contrario, laddove è stata effettuata terapia bimodale, essendo

elevata l'incidenza di recidiva locoregionale, l'EGDS rappresenta un valido strumento di sorveglianza, soprattutto nei primi 2 anni (*Sudo 2014*³²⁰).

Un regolare follow-up di imaging (TC torace/addome con mdc, se non controindicato; PET-TC) non è raccomandato negli stadi precoci, mentre viene suggerito a partire dal T1b ogni 6 mesi nei primi tre anni, quindi annualmente.

Il dosaggio del CEA e di altri marcatori tumorali non ha indicazione routinaria.

Il follow up periodico nelle neoplasie esofagee riveste una documentata utilità per: 1) controllo delle complicanze precoci e/o tardive post-chirurgia o CT/RT; 2) valutazione dello stato nutrizionale secondario a malassorbimento o a eventuali complicanza post-attiniche; 3) supporto psicosociale per il paziente. Ne consegue pertanto che, in occasione della visita clinica, è utile monitorare il peso corporeo e richiedere esami ematochimici mirati, quali emocromo, sideremia, transferrina.

Una revisione della letteratura ha mostrato un'incidenza di secondi tumori, sia per l'istotipo squamoso, che per l'adenocarcinoma variabile tra 8-27% (*Nandy 2013*³²¹). E' utile pertanto suggerire l'astensione da fumo e alcool e l'adozione di stili di vita salutari. E' opinione degli autori prevedere approfondimenti clinico-strumentali in caso di sospetto clinico (non è dimostrata l'utilità dello screening in queste neoplasie), quali la visita otorinolaringoiatra o l'effettuazione di indagini radiologiche del torace in considerazione del rischio di insorgenza di seconde neoplasie, solitamente tumori testa-collo e polmonari.

Il follow up specialistico, in considerazione dell'alta percentuale di recidiva nei primi anni, si ritiene che possa essere limitato ai primi 5 anni (*Moyes 2010*³²²). Per il sottotipo squamoso, la recidiva locale metacrona si attesta sul 10-15%, anche diversi anni dopo la resezione. In questo sottogruppo di pazienti l'indicazione è per un follow-up più prolungato. Nell'ottica di una miglior razionalizzazione delle attività, ogni centro di cura, dopo i 5 anni raccomandati, dovrebbe valutare di indirizzare il paziente presso il MMG del proprio territorio. Non è nota in letteratura una modalità alternativa di follow-up nei pazienti anziani e/o fragili; tuttavia è ragionevole riservare a questi pazienti un follow-up meno intensivo, coinvolgendo eventualmente la figura del MMG.

Qualità dell'evidenza SIGN	Procedura	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi x i primi 2 anni, quindi ogni 6 mesi x i successivi 3 anni, quindi annualmente.	Positiva forte
D	Esami ematochimici di routine + CEA	Non sono raccomandati nei soggetti asintomatici.	Negativa forte
D	EGDS	Ogni sei mesi x i primi 2 anni, quindi annualmente nei tre anni successivi (nei Tis), ogni tre mesi x il primo anno, ogni sei mesi nel secondo anno, quindi annualmente nei tre anni successivi (nei T1). Nei pazienti stadio Tis, T1a e T1b, sottoposti a terapia definitiva, con residuo esofago di Barrett, dovrebbe essere presa in considerazione una EGDS di follow-up ogni 3-6 mesi.	Positiva debole
D	TC torace-addome-pelvi	Non è raccomandata negli stadi precoci, mentre viene suggerita a partire dal T1b ogni 6 mesi nei primi tre anni, quindi annualmente.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Procedura	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Gestione delle complicanze	Si raccomanda in occasione della visita clinica di valutare il peso corporeo e lo stato nutrizionale, con invio al nutrizionista in caso di calo ponderale o di segni di malnutrizione da eventuali disturbi di transito.	Positiva forte
D	Procedure non raccomandate	Ecografia addominale; scintigrafia ossea; TC-PET (sono esclusi i casi in cui ci sia TC con referto dubbio nonostante l'obiettività clinica).	Negativa forte
D	Dopo i primi 5 anni	Nell'ottica di una miglior razionalizzazione delle attività, ogni centro di cura dovrebbe stabilire la durata del follow up specialistico e, a seguire, indirizzare il paziente al MMG.	Positiva debole

11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti in buone condizioni generali, con carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago in fase metastatica è raccomandabile in prima linea l'aggiunta di un terzo farmaco (taxano) a una chemioterapia a due farmaci (fluorouracile e cisplatino)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti in buone condizioni generali con carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago in fase metastatica, potrebbe essere proposta per la prima linea di trattamento l'aggiunta di un terzo farmaco (taxano) a una chemioterapia a due farmaci (fluorouracile e cisplatino).

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

I trial presi in esame hanno incluso solo neoplasie gastriche e della giunzione gastroesofagea nella variante istologica adenocarcinoma.

Mancano pertanto dati relativi all'istotipo squamoso.

In assenza di dati certi ed in considerazione della maggiore tossicità dello schema contenente il taxano, l'impiego dei tre farmaci nel carcinoma squamoso dell'esofago non sembra ad oggi raccomandato.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	3	2			4	1

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di studi clinici randomizzati di confronto che includano pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago.

Qualità delle Evidenze

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

Il sito primario del tumore dei pazienti inclusi nello studio di Van Cutsem 2006 comprendeva: 22% (19% DCF vs 25% CF) giunzione esofagogastrica, 78% stomaco. Inoltre il 97% erano tumori metastatici, 90% adenocarcinoma, 8% linitis plastica. Per tali motivi la qualità globale è stata abbassata per indirectness (tutti gli outcome). Inoltre, i dati relativi all'overall survival sono affetti da imprecisione.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

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

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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

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

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

Implicazioni per le ricerche future:

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

Qualità delle Evidenze

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

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: **BASSA**

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

12. Cure palliative precoci

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO n. 3

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Allegato.

13. Bibliografia

- 1 Bonavina L, Luporini AGL, Zucali R: “*Verso le Linee Guida nel Trattamento dei Tumori dell’Esofago*”. Ed. EDRA, 2007
- 2 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF, et al: “*Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*”. J Clin Oncol 2006; 24 (14): 2137-2150
- 3 American Cancer Society: “*Cancer Facts & Figures 2010*”. Atlanta: American Cancer Society; 2010
- 4 Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al: “*Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis*”. Ann Oncol 2008; 19: 631-640
- 5 Brown LM, Devesa SS, Chow WH: “*Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white americans by sex, stage and age*”. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1184-1187
- 6 Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, et al: “*Demographik variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males*”. Cancer 2001; 92: 549-555
- 7 <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- 8 <http://www.registrotumoriveneto.it/registro/survival/>
- 9 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al: “*Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus*”. N Engl J Med 2011; Oct 13; 365 (15): 1375-83
- 10 Blot WJ: “*Alcohol and cancer*”. Cancer Res 1992; 52: 2119s-2123s
- 11 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
- 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 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al: “*Population attributable risks of esophageal and gastric cancer*”. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (18): 1404-1413
- 14 Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al: “*A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk*”. PLoS Med 2007 Dec; 4 (12): e325
- 15 Singh S, Devanna S, Edakkanambeth VJ, et al: “*Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*”. BMC Gastroenterol 2014; May 30;14: 101
- 16 Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, et al: “*Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer*”. Ann Epidemiol 2011; 21: 543-550
- 17 Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al: “*Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*”. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11 (11): 1399–1412
- 18 Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al: “*Preoperative prevalence of Barrett’s esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review*”. Gastroenterology 2002; 122: 26
- 19 Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al: “*Risk of oesophageal cancer in Barrett’s oesophagus and gastro-oesophageal reflux*”. Gut 2004; 53 (8): 1070-4
- 20 De Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al: “*Risk of malignant progression in patients with Barrett’s oesophagus: a Dutch nationwide cohort study*”. Gut 2010; 59: 1030-1036
- 21 Incarbone R, Bonavina L, Saino G, et al: “*Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett’s esophagus*”. Surg Endosc 2002; 16 (2): 263-6
- 22 Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al: “*Association between Helicobacter pylori and Barrett’s esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms*”. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12 (2): 239-245
- 23 Wren AM, Bloom SR: “*Gut hormones and appetite control*”. Gastroenterology 2007; 132 (6): 2116–2130
- 24 de Martel C, Parsonnet J: “*Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys*”. Dig Dis Sci 2006; 51 (12): 2292–301
- 25 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
- 26 Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al: “*Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus*”. Br J Surg 1996; 83: 1174

- 27 Peracchia A, Segalin A, Bardini R, et al: "Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment". *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 514-516
- 28 Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR: "Does achalasia predispose to cancer of the esophagus?". *Chest* 1992; 102: 1013
- 29 WHO (2004), International Classification of Diseases, 10th revision, 2nd edition, WHO press
- 30 Haggitt RC: "Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma". *Hum Pathol* 1994; 25-982
- 31 Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al: "Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction" *Lancet* 1994; 344 (8936): 1533-6
- 32 Rosen N: "The molecular basis of cellular transformation: implication for esophageal carcinogenesis". *Semin Oncol* 1994; 21: 416-424
- 33 Gupta AK, Beg MS, Komrokji R, et al: "Esophageal cancer at the VA: does histology matter?". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (S18): 15069
- 34 Whitson BA, Groth SS, Li Z, et al: "Assessment of survival from distal esophageal and gastric cardia tumors: a population-based analysis of gastroesophageal carcinomas". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4556
- 35 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
- 36 Lightdale C: "Stage for esophageal cancer I: endoscopic ultrasonography". *Semin Oncol* 1994; 21: 438-446
- 37 Ruol A, Castoro C, Portale G, et al.: "Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery". *Arch Surg* 2009; 144: 247-254
- 38 Van Vliet EPM, Heijnenbroek-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". *Br J Cancer*, 2008; 98: 547-557
- 39 Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al: "Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma". *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 751-757
- 40 Puli SR, Reddy JB, Bechtold, et al: "Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review". *World J Gastroenterol* 2008; 14 (10): 1479-90
- 41 Sandha GS, Severin D, Postema E, et al: "Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS". *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67: 402-09
- 42 Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, et al: "Dilation of malignant esophageal stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management". *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51: 309-13
- 43 Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, et al: "The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography". *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (3): 377-84
- 44 Faigel DO. *Am Soc Clin Oncol Annual Meeting 2007; Educational Book*
- 45 Van Vliet EPM, Heijnenbroek-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". *Br J Cancer*, 2008; 98: 547-557
- 46 Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al: "Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma". *Radiology* 1983; 146: 433
- 47 Wu LF, Wang BZ, Feng JL, et al: "Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRN". *World J Gastroenterol* 2003; 9 (2): 219-24
- 48 Wong R, Malthaner R: "Esophageal cancer: a systematic review". *Curr Probl Cancer* 2000; 24 (6): 297-373
- 49 Riedel M, Stein HJ, Mounyam L, et al: "Extensive sampling improves preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by supracarinal esophageal cancer: a prospective study in 166 patients". *Chest* 2001; 119 (6): 1652-60
- 50 Enzinger PC, Mayer RJ: "Esophageal Cancer". *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252
- 51 Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al: "Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy". *Br J Cancer* 1998, 78: 521
- 52 Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al: "Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer". *Br J Surg* 2007; 94 (12): 1515-20
- 53 Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al: "Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer". *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 765
- 54 Chatterton BE, Ho-Shon I, Lenzo N, et al: "Multi-centre prospective assessment of accuracy and impact on management of positron emission tomography (PET) in esophageal and gastroesophageal junction cancers (EC). *Australian PET Data Collection Project*". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4534
- 55 Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al: "The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133 (3): 738-45

- 56 Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". Br J Cancer, 2008; 98: 547-557
- 57 Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al: "Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer". Ann Surg 2006 apr; 243 (4): 472-8
- 58 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
- 59 Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, et al: "Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy". Cancer 2007; 109 (1): 125-34
- 60 Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al: "Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders". J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137 (3): 605-609
- 61 Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al: "PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial". Lancet Oncol 2007; 8 (9): 754-5
- 62 Lo J, Lin C, Tzen K, et al: "Assessment of early metabolic response to one-cycle chemotherapy by PET in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) treated with chemoradiotherapy (CRT) followed by surgery. A pilot study". J Clin Oncol 2008; 26 (20); abstr 15610
- 63 Wieder HA, Ott K, Lordick F, et al: "Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction". Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34 (12): 1925-32
- 64 Bhargava P, Reich P, Alavi A, et al: "Radiation-induced esophagitis on FDG PET imaging". Clin Nucl Med 2003; 10: 849-850
- 65 Hautzel H, Muller-Gartner H: "Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy". J Nucl Med 1997; 1384-1386
- 66 Piessen G, Messenger M, Mirabel X, et al: "Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study". Ann Surg 2013; 258: 793-799
- 67 Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". Br J Cancer, 2008; 98: 547-557
- 68 Enzinger PC, Mayer RJ: "Esophageal Cancer". N Engl J Med 2003; 349: 2241-2252
- 69 Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Huniuk MGM, et al: "Staging investigations for oesophageal cancer: a meta analysis". Br J Cancer, 2008; 98: 547-557
- 70 Amin MB, Edge S, Green F, et al: "AJCC Cancer Staging Manual". 8th Ed. New York; Springer-Verlag, 2017
- 71 Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, et al: "Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score". J Clin Oncol 2006; 24 (26): 4277-4284
- 72 Kirby J: "Quality of life after oesophagectomy: the patients' perspective". Dis Esoph 1999; 12: 168-171
- 73 Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer ID: "Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a National study". J Am Coll Surg 2007; 205: 729-734
- 74 Ruol A, Portale G, Zaninotto G, et al: "Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival". J Thorac Cardiovasc Surg 2007 May; 133 (5): 1186-92
- 75 Bonavina L, Bona D, Binyom P, Peracchia A: "A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma". J Surg Res 2004; 117: 52-57
- 76 Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". Surg Endosc 2000; 4: 700
- 77 Baisi A, Bonavina L, Peracchia A: "Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus". Arch Surg 1999; 132: 140-143
- 78 Bonavina L, Incarbone R, Bona D, Peracchia A: "Esophagectomy via laparoscopy and transmediastinal endodissection". J Laparoendosc Adv Surg Tech 2004; 14: 13-16
- 79 DeMeester T: "Esophageal carcinoma: current controversies". Sem Surg Oncol 1997; 13: 217-233
- 80 Peracchia A, Rosati R, Bonavina L, et al: "Recent advances in disease of esophagus". Monduzzi Ed, Bologna 1995
- 81 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
- 82 Van Lanschot JJ, Hulscher JB, Buskens CJ, et al: "Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy". Cancer 2001; 91: 1547-8
- 83 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

- 84 Low DE, Kunz S, Schembre D, et al: "Esophagectomy – it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer". *J Gastrointest Surg* 2007; 11 (11): 1395-402
- 85 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
- 86 Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al: "Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned". *Ann Surg* 2007; 246: 363-372
- 87 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
- 88 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al: "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial". *Ann Surg* 2007; 246 (6): 992-1000
- 89 Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al: "Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer". *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 424-429
- 90 Peracchia A, Bonavina L, Ruol A, Stein H: "Esophageal cancer: a European perspective". *Recent Results in Cancer Research* 2000; vol. 155: 119-122
- 91 Lerut T, Coosemans W, Dekker G, et al: "Surgical techniques". *J Surg Oncol* 2005 Dec; 92 (3): 218-29
- 92 Altorki NK, Girardi L, Skinner DB, et al: "En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 948-955
- 93 Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, et al: "Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer". *J Am Coll Surg* 1998; 186: 306-312
- 94 Greenstein AJ, Little VR, Swanson SJ, et al: "Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer". *Cancer* 2008; 112 (6): 1239-46
- 95 Groth SS, Whitson BA, Li Z, et al: "Determination of the ideal number of lymph nodes to examine to optimize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the surveillance epidemiology and end results database". *ASCO Annual Meeting* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abst 4528
- 96 Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700
- 97 Decker G, Coosemans W, De Leyn P, et al: "Minimally invasive esophagectomy for cancer". *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 13-20
- 98 Levy RM, Wizorek J, Shende M, et al: "Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy". *Adv Surg* 2010; 44: 101-116
- 99 Perry Y, Fernando HC, Buenaventura PO, et al: "Minimally invasive esophagectomy in the elderly". *JLS* 2002; 6: 299-304
- 100 Bonavina L, Bona D, Luporini AGL, Navoni N, Zucali R: "Surgery for esophageal carcinoma and the role of neoadjuvant therapy". *Acta Bio Medica* 2003; 74 (suppl. 2): 15-20
- 101 Smithers BM, Gotley DC, Martin I, et al: "Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy". *Ann Surg* 2007; 245 (2): 232-40
- 102 Conio M, Repici A, Cestari R, et al: "Endoscopic Mucosal Resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an italian experience". *World J Gastroenterol* 2005; 14: 6650-6655
- 103 Ell C, May A, Pech O, et al: "Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)". *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3-10
- 104 Pech O, May A, Gossner L, et al: "Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia". *Endoscopy* 2007; 39: 30-35
- 105 Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al: "Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group)". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 579-583
- 106 Ku GY, Ilson DH: "Preoperative therapy in esophageal cancer". *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6 (5): 371-9
- 107 Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ, et al: "A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer". *Am J Surg* 2002; 183: 274-279
- 108 Thirion PG, Michiels S, Tierney J: "Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4512
- 109 GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al: "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis". *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-34

- 110 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al: "Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis". *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92
- 111 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
- 112 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al: "Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3719-25
- 113 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
- 114 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al: "Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067
- 115 Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al: "Final results of a randomized preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial". *J Clin Oncol* 2007; *Proc ASCO*, 25 (18S): abstr 4510
- 116 Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al: "Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data". *Eur J Cancer* 2013; Oct 49 (15): 3149-58
- 117 Safa MM, Beg MS, Atiq M, et al: "Esophageal squamous cell carcinoma in the VA population: what is the optimal treatment modality?". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (S18): 15042
- 118 Hammoud ZT, Kesler KA, Ferguson MK, et al: "Survival outcomes of resected patients who demonstrate a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer". *Dis Esophagus* 2006; 16: 69-72
- 119 Donahue JM, Nichols FC, Liz N, et al: "Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival". *Ann Thorac Surg* 2009; 87 (2): 392-398
- 120 Van Meerten E, Van der Gaast A, Tilanus HW, et al: "Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience". *J Surg Oncol* 2009; 100 (1): 32-37
- 121 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al: "A comparison multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma". *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467
- 122 Tepper J, Krasna MJ, Niedwiecki D, et al: "Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781". *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1086-92
- 123 Cao XF, He XT, Ji L, et al: "Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Dis Esophagus* 2009; 22 (6): 477-81
- 124 Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer". *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84
- 125 Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al: "Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus". *N Eng J Med* 1997; 337: 161-167
- 126 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
- 127 Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al: "Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901". *J Clin Oncol* 2010; *ASCO meeting abstracts* 28: 4005
- 128 Urschel JD, Vasan H: "A meta-analysis of randomized trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer". *Am J Surg* 2003; 185: 538-543
- 129 Fiorica F et al: "Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis". *Gut* 2004; 53 (7): 925-930 –
- 130 Munro AJ: "Oesophageal cancer: a view over overviews". *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
- 131 Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, et al: "Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trias in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response". *Radiother & Oncol* 2006; 78 (3): 236-244
- 132 Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, et al: "Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis". *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (4): 1257-64

- 133 GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al: "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis". *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-34
- 134 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al: "Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis". *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92
- 135 Wang DB, Zhang X, Han HL, et al: "Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis". *Dig Dis Sci* 2012; DOI 10.1007/s10620-012-2263-8; in press
- 136 Courrech Staal EFW, Aleman BMP, Boot H, et al: *Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer*". *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1482-1496
- 137 Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al: "Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER-Medicare Cohort". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (2): 482
- 144 Rice DC, Correa AM, Vaporciyan AA, et al: "Preoperative chemoradiotherapy prior to esophagectomy in elderly patients is not associated with increased morbidity". *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 391-397
- 139 Luu TD, Gaur P, Force SD, et al: "Neoadjuvant chemoradiation versus chemotherapy for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer". *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (4): 1217-23
- 140 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al: "Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction". *J Clin Oncol* 2009; 27 (6): 851-856
- 141 Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al: "Improved long-term outcome with Chemoradiotherapy Strategies in Esophageal Cancer". *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 892-899
- 142 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al: "Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial". *Eur J Cancer* 2011; 47: 354-360
- 143 Ruol A, Portale G, Castoro C, et al: "Effects of neoadjuvant therapy on perioperative morbidity in elderly patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer". *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (11): 3243-50
- 144 Fogh SE, Yu A, Kubicek GJ, et al: "Do elderly patients increase perioperative or postoperative morbidity or mortality when given neoadjuvant chemoradiation before esophagectomy?". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (5): 1372-1376
- 145 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: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone". *Cancer* 2001; 91: 2165-2174
- 146 Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al: "Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus". *Cancer* 2005; 104: 1349-1355
- 147 Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al: "Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer". *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1159-1167
- 148 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al: "Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations". *Cancer* 1994; 73: 2680-2686
- 149 Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al: "Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation". *Cancer* 2005; 103: 1347-1355
- 150 Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, et al: "Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome". *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 58-64
- 151 Washington K, Berlin J, Branton P et al: "Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus". *College of American Pathologists Cancer Protocols* 2009; 1-16
- 152 Cao XF, He XT, Ji L, et al: "Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Dis Esophagus* 2009; 22 (6): 477-81
- 153 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
- 154 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

- 155 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
- 156 Scheer RV, Fachiris A, Johnstone PAS: "Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer". *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; in press
- 157 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
- 158 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: "Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". *J Clin Oncol* 2005; Jan 20; 24 (3): 531
- 159 Stahl M, Wilke H, Lehmann, et al: "Long-term results of a phase II study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4530
- 160 Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: "Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102". *J Clin Oncol* 2007; April 1; 25 (10): 1160-1168
- 161 Bonnetain F, Bouchè O, Michel P, et al: "A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer". *Ann Oncol* 2006, 17: 827-34
- 162 Avery KN, Metcalfe C, Barham CP, et al: "Quality of life during potentially curative treatment for locally advanced oesophageal cancer". *Br J Surg* 2007; 94 (11): 1369-76
- 163 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
- 164 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
- 165 Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al: "Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175-183
- 166 Smithers BM, Cullinan M, Thomas JM, et al: "Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy". *Dis Esophagus* 2007; 20 (6): 471-7
- 167 Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, et al: "Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy". *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55 (11): 461-4
- 168 Anderson SE, Minsky BD, Bains M, et al: "Combined modality chemoradiation in elderly esophageal cancer patients". *Br J Cancer* 2007; 96: 1823-1827
- 169 Servagi-Vernat S, Bosset M, Crehange G, et al: "Feasibility of chemoradiation for esophageal cancer in elderly patients aged > or = 75 years: a prospective, single arm phase II study". *Drugs Aging* 2009; 26: 255-262
- 170 Xu H, Du Z, Zhou L, et al: "Safety and efficacy of radiation and chemoradiation in patients over 70 years old with inoperable esophageal squamous cell carcinoma". *Oncol Lett* 2014; 7: 260-266
- 171 Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, et al: "Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with esophageal cancer". *Br J Cancer* 2008; 99: 1586-1592
- 172 Rochigneux P, Resbeut M, Rousseau F, et al: "Radio(chemo)therapy in elderly patients with esophageal cancer: a feasible treatment with an outcome consistent with younger patients". *Front in Oncol* 2014; Vol 4, art 100: 1-7
- 173 Xue Li, Zhao LJ, Liu NB, et al: "Feasibility and efficacy of concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 116 cases from a single Institution". *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (4): 1463-1469
- 174 Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al: "Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patient. An Italian Group for Geriatric Oncology Study". *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-50
- 175 Exrtermann M, Aapro M, Bernabei R, et al: "Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)". *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-252
- 176 Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: "Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study". *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-284
- 177 Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer". *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84

- 178 Kelsey CR, Chino JP, Willett CG, et al: "Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (3): 770-6
- 179 Jatoi A, Martenson JA, Foster NR, et al: "Paclitaxel, carboplatin, 5-fluorouracil, and radiation for locally advanced esophageal cancer: phase II results of preliminary pharmacologic and molecular efforts to mitigate toxicity and predict outcomes: North Central Cancer Treatment Group (N0044)". *Am J Clin Oncol* 2007; 30 (5): 507-13
- 180 Schuller JC, Balmer-Majno S, Mingrone W, et al: "Preoperative induction chemotherapy with docetaxel-cisplatin followed by concurrent docetaxel-cisplatin and radiation therapy (RT) in patients with locally advanced esophageal cancer: final results of the multicenter phase II trial SAKK 75/02". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4550
- 181 O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, et al: "Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma". *Cancer J* 2007, 13 (2): 119-124
- 182 Koussis H, Scola A, Bergamo F, et al: "Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status". *Anticancer Res* 2008; 28 (2B): 1383-8
- 183 Kleinberg L, Powell ME, Forastiere AA, et al: "Survival outcome of E1201: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4532
- 184 Berger B, Belka C: "Evidence-based radiation oncology: oesophagus". *Rad & Oncol* 2009; 92: 276-290
- 185 Nguyen NP, Jang S, Vock J, et al: "Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for locally advanced esophageal cancer". *BMC Cancer* 2014, 14 (1): 265. Doi: 10.1186/1471-2407-14-265
- 186 Yang GY, Mc Closky SA, Khushalani NI, et al: "Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers". *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3 (2-S1): S6-S10
- 187 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
- 188 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
- 189 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
- 190 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
- 191 Chen G, Wang Z, Liu XY, et al: "Adjuvant radiotherapy after modified Ivor-Lewis esophagectomy: can it prevent lymph node recurrence of the mid-thoracic esophageal carcinoma?". *Ann Thorac Surg* 2009; 87 (6): 1697-702
- 192 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
- 193 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
- 194 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
- 195 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
- 196 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
- 197 Ando N, Kato H, Shinoda M, et al: "A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907)". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4510
- 198 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction". *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730

- 199 Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, et al: “Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT 0116 (SWOG 9008)”. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15): abstr 4515
- 200 Bedard EL, Incelet RI, Malthaner RA, et al: “The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma”. *Cancer* 2001; 91: 2423-2430
- 201 Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al: “Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1590-1596
- 202 Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al: “Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor-prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction”. *J Thorac Surg* 2009; 4: 1264-1269
- 203 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
- 204 Cunningham D, Allum WH, Stenning Sp, et al: “Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer”. *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 11-20
- 205 Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al: “Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial”. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1715-1721
- 206 Crehange G, Peignaux K, Bosset M, et al: “Exclusive chemoradiotherapy for patients with medically inoperable early-stage oesophageal cancer”. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19 (8): 632-3
- 207 Di Fiore F, Leclaire S, Rigal O, et al: “Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma”. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (26): 4185-90
- 208 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: “Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus”. *N Eng J Med* 1992; 326: 1593-1598
- 209 al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: “Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an Intergroup study”. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-284
- 210 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
- 211 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al: “INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy”. *J Clin Oncol* 2004; 22: 45-52
- 212 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
- 213 Munro AJ: “Oesophageal cancer: a view over overviews”. *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
- 214 Ajani JA, Winter K, Komaki R, et al: “Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113”. *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4551-6
- 215 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
- 216 Roussel A, Haeghele 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
- 217 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
- 218 Meerten EV, van Rij C, Tesselaar ME, et al: “Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: a phase II study”. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): abstr e14508
- 219 Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al: “Cisplatin/irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer”. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 346-352
- 220 Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al: “Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGES5/ACCORD17): final results of a randomized, phase 2/3 trial”. *Lancet Oncol* 2014, 15 (3): 305-14
- 221 Gwynne S, Hurt C, Evans M, et al: “Definitive chemoradiation for oesophageal cancer – a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer”. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 182-188

- 222 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
- 223 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
- 224 Takahari D, Kato K, Hamaguchi T, et al: "Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for stage II, III (non-T4) squamous cell carcinoma of the esophagus". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 103
- 225 Wang S, Liao Z, Wei X, et al: "Association between systemic chemotherapy before chemoradiation and increased risk of treatment-related pneumonitis in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy". *J Thor Oncol* 2008; 3 (3): 277-82
- 226 Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, et al: "Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer". *Br J Cancer* 2008; 99 (10): 1586-92
- 227 Hancock SL, Glatstein E: "Radiation therapy of esophageal cancer". *Semin Oncol* 1984; 11:144
- 228 Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, et al: "Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy". *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55 (11): 461-4; discussion 464-5
- 229 Moloney M, Mortarty M, Daly L: "Controlled studies of nutritional intake in patients with malignant disease undergoing treatment". *Hum Nutr Appl Nutr* 1983; 37A: 30-35
- 230 Arnold C, Richter MP: "The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (6): 1595-1599
- 231 Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Saddah S: "Impact of the nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumour treated with irradiation". *Nutrition* 1992; 18: 13-18
- 232 Isenring EA, Capra S, Bauer JD: "Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area". *Br J Cancer* 2004; 91 (3): 447-452
- 233 Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM et al: "Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy". *Head Neck* 2005; 27: 669-668
- 234 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
- 235 Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ, et al: "Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy". *Supp Care Cancer* 2000; 8: 410-413
- 236 Jenkinson AD, Lim J, Agrawal N, et al: "Laparoscopic feeding jejunostomy in esophagogastric cancer". *Surg Endosc* 2007, 21: 299-302
- 237 Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al: "Nutrition support improves outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer". *Clin Oncol (Royal Coll Radiol)* 2005; 17: 639-645
- 238 Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al: "Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients". *Ann Surg* 1995; 221 (4): 327-338
- 239 Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al: "Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 871-875
- 240 Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA et al: "Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?" *Cancer* 2001; 91: 1785-1790
- 241 Baigrie RJ, Devitt PG, Watkin DS: "Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric surgery: a prospective randomized comparison". *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 668-670
- 242 Reynolds JV, Kanwar S, Welsch FKS, et al: "Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?" *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 196-201
- 243 Page RD, Oo AY, Russell GN, et al: "Intravenous hydration versus nasojejunal enteral feeding after esophagectomy: a randomised study". *Eur J Cardiothor Surg* 2002; 22: 666-672
- 244 Van Bokhoerst De-Van Der Schurer MAE, Quak JJ, et al: "Effect of perioperative nutrition with and without arginine supplementation on nutritional status, immune function, postoperative morbidity and survival in severely malnourished head and neck cancer patients". *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 323-332
- 245 Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, et al: "Randomised clinical trial on the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on the metabolic and immunologic status of patients undergoing esophagectomy". *World J Surg* 2007; 31: 2150-2157

- 246 Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, et al: "Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial". *Ann Surg* 2009; 249 (3): 355-63
- 247 Altman DG, Bland JM: "Absence of evidence is not evidence of absence". *BMJ* 1995; 311: 485
- 248 Weimann A, Braga M, Haranyi L, et al: "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation". *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244
- 249 Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, et al: "Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support". *Clin Nutr* 2007; 26: 698-709
- 250 Braga A, Ljungqvist O, Soeters PB, et al: "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery". *Clin Nutr* 2009; 378-386
- 251 Bozzetti F: "Nutritional support in patients with oesophageal cancer". *Support Care Cancer* 2009; in press
- 252 Wehrmann U, Saeger HD: "Chirurgische Nachuntersuchung und Endoskopie". *Chirurg* 2002; 73: 23-31
- 253 Moses FM, Peura DA, Wong RK, et al: "Palliative dilation of esophageal carcinoma". *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 61
- 254 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
- 255 Burke MJ, et al: "Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death". *Gastrointest Endosc* 1996; 43 (1): 29-32
- 256 Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al: "Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study". *Gut* 2002; 50 (2): 224-7
- 257 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
- 258 Litle VR, Luketich JD, Christie NA, et al: "Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients". *Ann Thorac Surg* 2003; 76 (5): 1687-93
- 259 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
- 260 Overholt BF, Wang KK, Burdick S, et al: "Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia". *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66 (3): 460-468
- 261 Lowe AS, Sheridan MB: "Esophageal stenting". *Seminars in Interventional Radiology*. 2004, 21: 157-166
- 262 Segalin A, Bonavina L, Carazzone A, et al: "Improving results of esophageal stenting: a study on 160 consecutive unselected patients". *Endoscopy* 1997; 29: 701
- 263 Ross WA, et al: "Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas". *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (1): 70-76
- 264 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
- 265 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
- 266 Gaspar LE, Quian C, Kocha WI, et al: "A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 593-599
- 267 Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al: "Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial". *Lancet* 2004; 364 (9444): 1497-504
- 268 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: "Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". *J Clin Oncol* 2005; Jan 20; 24 (3): 531
- 269 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009
- 270 Wong SK, Chiu PW, Leung SF, et al: "Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study". *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (2): 576-82
- 271 Crehan G, Bonnetain F, Seng S, et al: "Impact of radiation (RT) regimen on palliative procedures (PP) for patients with resectable locally advanced esophageal cancer treated with exclusive chemoradiation (CRT) or preoperative chemoradiation (CRT+S): results from a phase III trial of the Fé". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4531

- 272 Chau I, Starling N, Cunningham D, et al: "Does histology influence outcome in advanced oesophagogastric (OG) cancer? Individual patient data from 1.680 patients on three randomised controlled trials (RCT)". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 15001
- 273 Homs MY, van der Gaast A, Siersema PD, et al: "Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction". *Cochrane Database of Systematic Review* 2006; Issue 4 art CD004063
- 274 Leichman L, Berry BT: "Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer". *Semin Oncol* 1991; 18: 64-72
- 275 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
- 276 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
- 277 Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP: "Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer". *Ann Oncol* 2007; 18 (5): 898-902
- 278 Muhr-Wilkenshoff F, Hinkelbein W, Ohnesorge I, et al: "A pilot study of irinotecan (CPT-11) as single-agent therapy in patients with locally advanced or metastatic esophageal carcinoma". *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 330-334
- 279 Mizota C, Shitara K, Kondo C, et al: "A retrospective comparison of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received platinum-based chemotherapy". *Oncology* 2011; 81 (3-4): 237-42
- 280 Bidoli P, Stani C, De Candis D, et al: "Single agent chemotherapy with vinorelbine for pretreated or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus". *Tumori* 2001; 87: 299-302
- 281 Kulke MH, Muzikansky A, Clark J, et al: "A Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma". *Cancer Invest* 2006; 24 (4): 346-50
- 282 Ajani JA: "Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers". *Cancer* 2006; 107 (2): 221-231
- 283 Saif MW, Zelt S, Schulman KL: "Capecitabine in patients with gastroesophageal cancer (GEC): a claims database analysis of adverse events (AEs)". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 71
- 284 Ajani JA: "Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary". *Semin Oncol* 1994; 21: 474-482
- 285 Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al: "Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU), vs cisplatin alone in advanced squamous cell esophageal cancer". *Eur J Cancer* 1997; 33: 1216-20
- 286 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
- 287 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
- 288 Lee J, Im YH, Cho EY, et al: "A phase II study of capecitabine and cisplatin (XP) as first-line chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma". *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62 (1): 77-84
- 289 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
- 290 Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, et al: "Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group". *Ann oncol* 2006 apr; 17 (4): 652-6
- 291 Kim J, Song H, Do Y, et al: "A multicenter phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 15520
- 292 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
- 293 El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, et al: "A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer". *Ann Oncol* 2004; 15: 960-965
- 294 Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al: "Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group". *Ann Oncol* 2006 jan; 17 (1): 29-34
- 295 Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, et al: "Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGTG ATTAX trial". *Br J Cancer* 2010; 102: 475-481

- 296 Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer". *N Engl J Med* 2008; 358 (1): 36-46
- 297 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al: "Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie". *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1435-1442
- 298 Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al: "The feasibility of triple- drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomized trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (Flot 65+)". *Eur J Cancer* 2013; 49(4): 835-42
- 299 Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al: "Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer: pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data". *J Clin Oncol* 2004; 22: 2395-2403
- 300 Thallinger CM, Raderer M, Hejna M: "Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy". *J Clin Oncol* 2011; 29 (35): 4709-14
- 301 Ford H, Marshall, Bridgewater JA, et al: "Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase III randomised controlled trial". *The Lancet Oncol* 2014; 78-86
- 302 Berger AK, Zschaebitz S, Komander C et al: "Palliative chemotherapy for gastroesophageal cancer in old and very old patients: A retrospective color study at the National Center for Tumor Diseases, Heidelberg". *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4911-4918
- 303 Pasini F, Fraccon AP, de Manzoni G: "The role of chemotherapy in metastatic gastric cancer". *Anticancer Res* 2011; 31 (10): 3543-3554
- 304 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al: "Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial". *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 481-9
- 305 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al: "Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial". *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 490-9
- 306 Ilson DH, Kelsen D, Shah M, et al: "A Phase 2 Trial of Erlotinib in Patients With Previously Treated Squamous Cell and Adenocarcinoma of the Esophagus". *Cancer* 2011; 117: 1409-14
- 307 Adelstein DJ, Rodriguez CP, Rybicki LA, et al: "A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction". *Invest New Drugs* 2012; 30 (4): 1684-9
- 308 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial". *Lancet* 2010; 376: 687-697
- 309 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al: "Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo controlled, phase III trial". *The Lancet* 2014; 31-39
- 310 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.: "Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial". *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1224-35
- 311 Craig SR, Carey FA, Walker WS, et al: "Primary small-cell cancer of the esophagus". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 284-288
- 312 Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP: "Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a review". *J Clin Oncol* 2004; 22: 2730-2739
- 313 Pantvaidya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, et al: "Small cell carcinoma of the esophagus: the Tata Memorial Hospital experience". *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1924-1927
- 314 Mariette C, et al: "Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease". *Cancer* 2003; Apr 1; 97 (7): 1616-23
- 315 Abate E, et al: "Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing". *J Am Coll Surg* 2010; Apr 210 (4): 428-35
- 316 Oppedijk V, et al: "Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials". *J Clin Oncol* 2014; Feb 10; 32 (5): 385-91
- 317 Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D: "Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol* 2013; 24 (S6): v51-v56
- 318 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al: "Esophageal and esophagogastric junction cancers". *J Natl Compr Canc Netw*; Version 1.2015
- 319 Lou F, et al: "Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance". *J Thorac Oncol* 2013; Dec; 8 (12): 1558-62

-
- 320** Sudo K, et al: *"Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer"*. J Clin Oncol 2014; Oct 20; 32 (30): 3400-5
- 321** Nandy N, Dasanu CA: *"Incidence of second primary malignancies in patients with esophageal cancer: a comprehensive review"*. Curr Med Res Opin. 2013; 29 (9): 1055-65
- 322** Moyes LH, Anderson JE, Forshaw MJ: *"Proposed follow up programme after curative resection for lower third oesophageal cancer"*. World J Surg Oncol. 2010 Sep 4; 8: 75



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 2013-05-13

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

Settings:

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

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

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

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

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

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

⁴ Direct Comparison between interventions is compromised from indirect comparison

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

⁶ Number of events calculated indirectly

⁷ Pooled HRs from direct and indirect comparison

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

⁹ RR (95% CI) calculated from available data

¹⁰ Phase II trial

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

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

¹³ Low number of events and patients enrolled

Author(s): MC. IM

Date: 2013-05-14

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

Settings:

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cisplatin and Fluorouracil plus Docetaxel	Cisplatin and Fluorouracil as first line therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 23.4 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none	162/221 (73.3%)	172/224 (76.8%)	HR 1.29 (1 to 1.6)	8 more per 100 (from 0 to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 13.6 months; assessed with: time from randomization to progression or death (WHO criteria)³)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	172/221 (77.8%) ⁴	169/224 (75.4%) ⁴	HR 1.47 (1.19 to 1.82)	12 more per 100 (from 6 to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Quality of life (follow-up median 23.4 months; assessed with: EORTC - QLQC30 version 3^{5,6})												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	85/221 (38.5%)	104/224 (46.4%)	HR 1.45 (1.08 to 1.93)	13 more per 100 (from 3 to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Neutropenia grade 3-4 (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	181/221 (81.9%)	126/224 (56.3%)	RR 1.38 (1.21 to 1.57) ⁸	21 more per 100 (from 12 to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Febrile Neutropenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria^{7,9})												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	63/221 (28.5%)	27/224 (12.1%)	RR 2.36 (1.57 to 3.57) ⁸	16 more per 100 (from 7 to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Leukopenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	144/221 (65.2%)	70/224 (31.3%)	RR 2.08 (1.08 to 3.97) ⁸	34 more per 100 (from 3 to 93 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

										more)		
Anemia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	40/221 (18.1%)	57/224 (25.4%)	RR 0.71 (0.50 to 1.02) ⁸	7 fewer per 100 (from 13 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Thrombocytopenia (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	17/221 (7.7%)	30/224 (13.4%)	RR 0.57 (0.32 to 1.00) ⁸	6 fewer per 100 (from 9 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Gastrointestinal toxicity (follow-up median 23.4 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	108/221 (48.9%)	106/224 (47.3%)	RR 1.03 (0.85 to 1.25) ⁸	1 more per 100 (from 7 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

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

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

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

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

⁴ Number of events indirectly calculated from available data

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

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

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

⁸ Relative Risk and 95% confidence interval calculated from available data

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

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?																																																							
Judgement	Research evidence					Additional considerations																																																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI</p>																																																						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																							
Judgement	Research evidence					Additional considerations																																																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was 0 SD</td> <td>SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher)^a</td> <td>-.^a</td> <td>1190 (6 RCTs)^b</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity^h</td> <td>The mean symptom intensity was 0 SD</td> <td>SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher)^a</td> <td>-.^a</td> <td>562 (4 RCTs)ⁱ</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival (OS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.01 (0.77 to 1.31)</td> <td rowspan="2">271 (2 RCTs)^j</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{d,g,k,l}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td>35 per 100 (28 to 43)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy in the last week - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Appropriate location of death - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quality of life - caregiver - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	-. ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}		Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	-. ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}		Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}		35 per 100	35 per 100 (28 to 43)	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-		Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																													
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																																																					
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	-. ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}																																																		
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	-. ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}																																																		
Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}																																																		
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)																																																					
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-																																																		
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-																																																		
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-																																																		
<p>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and</p>																																																							

	<p>Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>e. I2=67%</p> <p>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>k. I2=92%</p> <p>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I2=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L 7. I2=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm 	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL"). 	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA.</p> <p>ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).** **OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE,** L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: " SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478). COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCOCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGnosi; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.