

TUMORI DELL'ESOFAGO

Coordinatore: Alberto GianLuigi Luporini

Estensori: P. Bidoli
L. Bonavina
F. Bozzetti
F. Cosentino
F. Lombardi
Mario Mandalà

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (S. Cascinu, A. Peracchia, P. Spinelli)
AIRO (D. Genovesi)
SIAPEC (M. Rugge)

INDICE

1. Introduzione	63
2. Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni	63
3. Cenni di Epidemiologia ed Eziologia	63
4. Cenni di Istopatologia	65
5. Valutazione dell'Estensione di Malattia	66
6. Classificazione TNM e Suddivisione in Stadi	67
7. Indicazioni Terapeutiche pratiche	69
8. Revisione della Letteratura recente	75
8.1. Terapia Chirurgica	75
8.1.1. Stato attuale e obiettivi del trattamento chirurgico	76
8.1.2. Esofagectomia transiatale vs esofagectomia transtoracica.....	76
8.1.3. Linfadenectomia mediastinica e cervicale	76
8.1.4. Esofagectomia con tecnica aperta, mini-invasiva o ibrida	76
8.2. Terapia Neoadiuvante e Chemioradioterapia alternativa alla Chirurgia	77
8.2.1. Radioterapia preoperatoria	77
8.2.2. Chemioterapia preoperatoria	77
8.2.3. Chemioradioterapia preoperatoria	78
8.2.4. Entità della risposta patologica valutata alla chirurgia.....	79
8.2.5. Chemioradioterapia alternativa alla chirurgia	79
8.2.6. Scheda di chemioterapia e dosi di radioterapia	80
8.3. Terapia Adiuvante	80
8.3.1. Adioterapia postoperatoria	80
8.3.2. Chemioterapia adiuvante	81
8.3.3. Chemioterapia perioperatoria	81
8.3.4. Chemioradioterapia adiuvante	81
8.4. Chemioradioterapia Esclusiva	82
8.4.1. Pazienti inoperabili.....	82
8.4.2. Pazienti potenzialmente resecabili	82
8.4.3. Chemioradioterapia vs radioterapia	82
8.5. Terapia Nutrizionale	83
8.5.1. Pazienti in trattamento con chemioradioterapia	83
8.5.2. Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale perioperatoria	83
8.5.3. Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Enterale perioperatoria.....	85
8.5.4. Confronto tra Nutrizione Parenterale Totale e Nutrizione Enterale	85
8.6. Cure Palliative	85
8.7. Chemioterapia nella Malattia Metastatica	87
8.7.1. Monochemioterapia	88
8.7.2. Polichemioterapia.....	88
BIBLIOGRAFIA	89

1. INTRODUZIONE

Il presente lavoro è stato 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 un primo aggiornamento nel settembre 2007 ed una revisione dell'elaborato nell'ottobre 2008 –

L'attuale edizione costituisce l'aggiornamento 2009 ad opera dello stesso gruppo di lavoro –

2. CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

In analogia a quanto adottato nelle Linee Guida AIOM, il metodo di classificazione dei livelli di evidenza e del grado di raccomandazione è in accordo con i principi della Cochrane Collaboration (*Sackett 2000²*) –

Classificazione dei Livelli di Evidenza

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

Livello di Evidenza Ib prove ottenute da almeno uno studio randomizzato controllato ben condotto

Livello di Evidenza IIa prove ottenute da almeno uno studio controllato senza randomizzazione

Livello di Evidenza IIb prove ottenute da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale

Livello di Evidenza III prove ottenute da studi non sperimentali, retrospettivi, ben disegnati

Livello di Evidenza IV prove ottenute da opinioni e/o esperienze cliniche di esperti

Classificazione della Forza delle Raccomandazioni

Grado di Raccomandazione A comportamento o intervento fortemente raccomandato

Grado di Raccomandazione B comportamento o intervento raccomandato

Grado di Raccomandazione C comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto

Grado di Raccomandazione D comportamento o intervento non raccomandato

3. CENNI DI EPIDEMIOLOGIA ed EZIOLOGIA

Incidenza. Neoplasia relativamente rara, all'ottavo posto nel mondo, incidenza ~ 3-4 casi / 100.000 abitanti (*Kamangar 2006³*) –

Notevole variabilità nella distribuzione geografica, maggiore incidenza in Cina, Iran, Portorico e Singapore ove la mortalità è più elevata e l'incidenza è ~ 30/100.000 abitanti; in Europa e in USA rappresenta ~ 1% di tutti i tumori maligni e la sesta causa di morte per neoplasia nell'uomo (*Jemal 2008⁴*) –

Recente incremento di incidenza in USA, Canada ed Europa Occidentale da correlare prevalentemente all'incrementata incidenza dell'istotipo adenocarcinoma (*NCI 2001⁵, Bollsweiler 2001⁶*) – In Italia ~ 2.000 nuovi casi/anno; Trentino, Friuli Venezia Giulia e Lombardia le regioni con maggior incidenza –

Sesso. Colpito principalmente il sesso maschile con rapporto 3/1 –

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

Razza. Variante squamocellulare 6 volte più frequente nei maschi neri, adenocarcinoma 3 volte più frequente nei bianchi (Fig.1) –

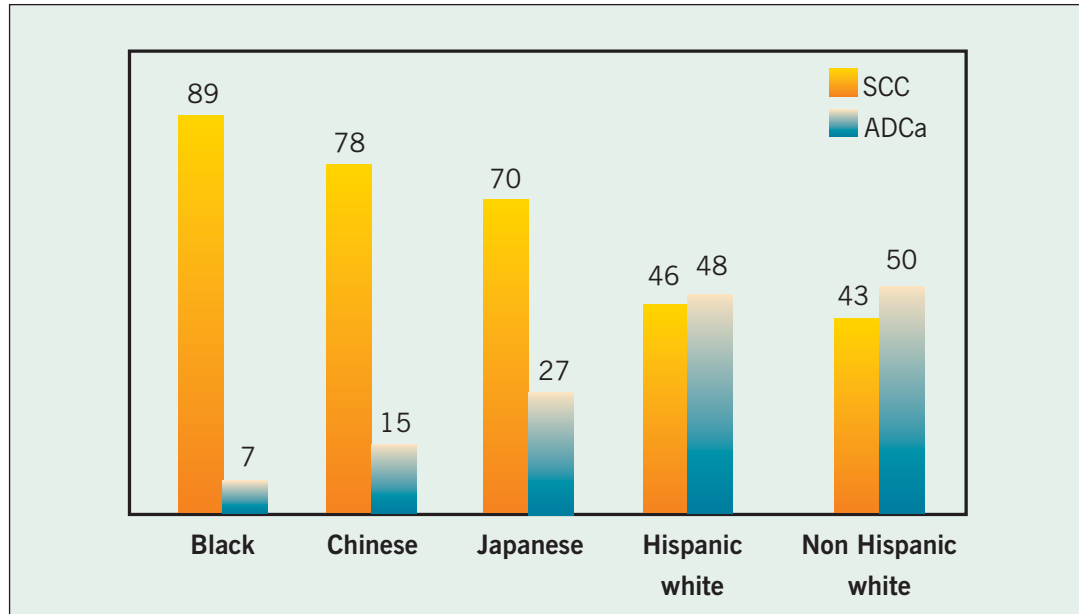


Figura 1. Frequenza relativa (%) di carcinoma squamoso (SCC) e adenocarcinoma (ADCa) in diversi gruppi etnici. Da "Cancer Incidence in Five Continents" Lyons larc press 2002

Nella popolazione nera statunitense di età <50 anni, il carcinoma squamoso è la seconda causa di morte –

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

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

Alcool. Aumenta il rischio di carcinoma squamoso dell'esofago ma non di adenocarcinoma (Blot 1992 7) –

Tabacco. Rischio 5-10 volte maggiore nei fumatori; rischio strettamente correlato al numero di sigarette consumate e agli anni complessivi di abitudine al fumo. Agente eziologico responsabile di tumore dell'esofago in ~ 1/3 dei casi –

Rischio di carcinoma squamoso dell'esofago in soggetti che consumano contemporaneamente bevande alcoliche e sigarette aumentato fino a 100 volte (azione sinergica di cancerogeni nelle bevande alcoliche e nelle sigarette, maggior numero di lesioni critiche al DNA, riduzione capacità riparativa dei sistemi di controllo) (Castellsague 1999 8) –

Dieta. Ruolo protettivo di frutta e verdura, arricchimento della dieta con beta carotene, vitamina E e selenio; rischio incrementato in carente stato nutrizionale e aumentata assunzione di carni rosse (Blot 1993 9, Engel 2003 10, Cross 2007 11) (Livello di Evidenza IIa) –

Raccomandazione. **Stile di vita salutare (astensione da fumo di sigaretta ed eccessivo consumo**

di alcool, evitando stati di obesità, favorendo assunzione di dieta ad elevato contenuto in verdure e frutta fresca) (Grado B) –

Fattori Genetici

Tilosi. Trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipercheratosi palmo-plantare e papillomi esofagei; sviluppo di carcinoma esofageo in età <65 anni nel 95% dei casi (*Risk 1999*¹²) –

Precedente patologia esofagea

Sindrome di Plummer-Vinson. Esofagite, anemia ferropriva, cheilosi, coilonichia, glossite, fragilità ungueale; sviluppo di carcinoma dell'esofago o dell'ipofaringe ~ 10% dei soggetti (*Ribeiro 1996*¹³) –

Acalasia. Alterata motilità della muscolatura esofagea e mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore; il 14-16% dei soggetti può presentare un carcinoma squamoso dell'esofago dopo ~ 20 anni (*Peracchia 1991*¹⁴, *Aggestrup 1992*¹⁵) –

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

Esofago di Barrett. L'esofagite peptica predispone all'esofago di Barrett (sostituzione epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato con epitelio colonnare metaplastico); si può riscontrare uno o tutti i seguenti tipi di epitelio colonnare: fundico, giunzionale e metaplasia intestinale (*Spechler 2002*¹⁶) –

Fattore singolo di rischio più importante di adenocarcinoma esofageo (*Dulai 2002*¹⁷), rischio 2-3 volte superiore nei pazienti con esofago di Barrett rispetto a pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo di lunga data in assenza di Barrett (*Solaymani-Dodaran 2004*¹⁸) –

Maggior rischio di progressione maligna nei maschi >50 anni, in presenza di ulcerazioni, stenosi e/o displasia –

Generale consenso che tumori rilevati in corso di sorveglianza endoscopica siano associati a migliore sopravvivenza rispetto a quelli diagnosticati in pazienti sintomatici (*Incarbone 2002*¹⁹) (*Livello di Evidenza III*) –

Una recente analisi sembra dimostrare sopravvivenze inferiori dopo trattamento chemioradioterapico preoperatorio per pazienti con adenocarcinoma su esofago di Barrett rispetto ad adenocarcinoma non-Barrett (*Cen 2008*²⁰) (*Livello di Evidenza III*) –

4. CENNI DI ISTOPATOLOGIA

Prevalentemente carcinomi squamocellulari (M-8070/3) e adenocarcinomi (M-8140/3) (ICD-0 International Classification of Diseases for Oncology²¹) –

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*²²) –

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 –

Tra i non epiteliali, i leiomiosarcomi sono i tumori mesenchimali più comuni, tipicamente si presentano come grosse masse neoplastiche con ampi quadri emorragici e necrotici, più rari i carcinosarcomi, carcinoidei, 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*²³) –

A livello molecolare, le più frequenti alterazioni sono riscontrate a carico di regolatori del ciclo cellulare, fattori di crescita, apoptosi e molecole di adesione cellulare –

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*²⁴) –

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 2007²⁵) (Livello di Evidenza III) –

Una maggior aggressività del carcinoma squamoso viene confermata da studi di sopravvivenza dei pazienti, mentre non sembrano esservi differenze significative tra carcinoma del cardias e dell'esofago distale (dati SEER) (Whitson 2008²⁶) (Livello di Evidenza III) –

5. VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DI MALATTIA

Nel sospetto di neoplasia esofagea, gli esami iniziali di scelta sono: esofagogramma con doppio contrasto ed esofagoscopia –

Lo studio radiologico mostra elevata sensibilità nelle forme invasive e bassa specificità in quelle non-invasive; è di alta utilità per la definizione della lesione primitiva prima di un trattamento radioterapico (Livello di Evidenza IV) –

L'esame endoscopico corredo da prese biotiche della lesione sospetta, a differenza dell'esofagogramma, mostra elevata specificità e sensibilità in entrambe le forme, invasive e non-invasive (Lightdale 1996²⁷) (Livello di Evidenza Ia) –

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 1991²⁸) (Livello di Evidenza IIa) –

Raccomandazione. L'esame endoscopico e biotico del tratto digerente superiore mediante endoscopia flessibile è l'esame strumentale raccomandato quale procedura diagnostica di scelta nei pazienti con sospetto carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago (Grado A) –

Utile nella valutazione dell'infiltrazione parietale della neoplasia (T) e dell'interessamento dei linfonodi (N) regionali è l'ecografia endoscopica (EUS): accuratezza ~ 85% di T, ~ 79% di N (Lightdale 1994²⁹) –

EUS è utile nella selezione dei pazienti potenzialmente candidati a terapie neoadiuvanti (Pfau 2007³⁰), 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 2007³¹) (Livello di Evidenza IIa) –

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 la cui positività può costituire controindicazione a intervento chirurgico con intento radicale (Puli 2008³²) (Livello di Evidenza Ia) –

Raccomandazione. L'ecoendoscopia (EUS) è un'indagine raccomandabile nei pazienti con neoplasia dell'esofago o della giunzione gastroesofagea candidati a trattamento chirurgico o chemioradioterapico neoadiuvante. EUS migliora la selezione di pazienti con malattia localmente avanzata, guidando la scelta del clinico verso un eventuale trattamento neoadiuvante (Grado B) –

Radiografia standard del torace e Tomografia Computerizzata (TC) del torace e dell'addome superiore completano la stadiazione necessaria per valutare l'eventuale estensione locoregionale della malattia (invasione tracheo-bronchiale, invasione dell'aorta, presenza di linfadenopatie mediastiniche e sottodiaframmatiche) e la presenza di metastasi a distanza (Picus 1983³³) (Livello di Evidenza Ia) –

Raccomandazione. Nei pazienti con neoplasia dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, TC del torace e dell'addome deve essere effettuata routinariamente (Grado A) –

La Risonanza Magnetica (RM) mostra accuratezza simile a TC (Wu 2003³⁴), 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 2000³⁵) e, di fatto, non viene utilizzata nella pratica clinica quotidiana (Livello di Evidenza IIa) –

Raccomandazione. RM va riservata ai pazienti che non possono essere stadati mediante TC o impiegata quando TC ed ecoendoscopia non sono del tutto dirimenti (Grado B) –

È 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 2001³⁶) (Livello di Evidenza III) –

Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) dimostra elevata sensibilità per la stadiazione TNM pre-trattamento chemioradioterapico o pre-chirurgia (*Kole 1998*³⁷), non migliora in maniera significativa l'accuratezza della stadiazione locale rispetto alle tecniche diagnostiche standard (*Van Westreenen 2007*³⁸) (*Livello di Evidenza IIa*) –

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*³⁹, *Downey 2003*⁴⁰, *Bruzzi 2007*⁴¹, *Cerfolio 2009*⁴²) (*Livello di Evidenza IIa*) –

PET dimostra capacità di predire una precoce risposta metabolica al trattamento neoadiuvante dopo un ciclo di terapia (cisplatino e fluorouracile), risposta definita dalla riduzione ³⁵% di SUV (*standard uptake values*) basali (*Lordick 2007*⁴³, *Lo 2008*⁴⁴), consentendo, mediante differente approccio terapeutico multimodale, un maggior numero di pCR e vantaggio in sopravvivenza (*Livello di Evidenza IIa*); 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*⁴⁵) –

PET è esame di alta affidabilità per la diagnosi di malattia al IV stadio (*Luketich 1997*⁴⁶, *Chaterton 2007*⁴⁷, *Meyers 2007*⁴⁸) –

Raccomandazione. TC collo + torace e addome è l'indagine di riferimento per stadiazione di T ed N, per rivalutazione postoperatoria e prima di chemioradioterapia combinata nei pazienti R1, R2 (Grado A). PET è utile per rilevamento di metastasi linfonodali ed ematogene a distanza e per valutazione risposta ai trattamenti neoadiuvanti; ad oggi il suo impiego non è considerato routinario (Grado B) –

Requisiti essenziali per trattamento chemioradioterapico con finalità neoadiuvante, adiuvante o palliativa: valutazione funzionalità respiratoria, cardiaca, renale, epatica e stato nutrizionale dei pazienti, in particolar modo nei malati che presentano calo ponderale >10% negli ultimi 3 mesi (*Pedersen 1982*⁴⁹) –

6. CLASSIFICAZIONE TNM E SUDDIVISIONE IN STADI

Dal punto di vista anatomico-topografico ed endoscopico, l'esofago viene suddiviso nelle seguenti porzioni:

Esofago cervicale. Dal bordo inferiore della cartilagine cricoide allo stretto toracico superiore (~18 cm. 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 (~32 cm. dagli incisivi superiori) –

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

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

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

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

La stadiazione clinica e patologica di riferimento è quella proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo Classificazione TNM (*Greene 2002*⁵⁰) –

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

L'attuale sistema TNM non sembra in grado di predire accuratamente la sopravvivenza dei pazienti che ricevono un trattamento multimodale: sebbene pazienti che ottengono una pCR dimostrano vantaggi in sopravvivenza rispetto a pazienti con malattia residua, si pone eccessiva enfasi su profondità di invasione senza identificare pazienti con malattia residua a buona pro-

gnosi; l'interessamento linfonodale e la malattia metastatica sono i fattori prognostici più importanti mentre hanno ruolo minore la profondità di invasione e il grado di risposta al trattamento (Rizk 2007⁵¹) (Livello di Evidenza III) –

Ulteriori evidenze (Mariette 2008⁵², Greenstein 2008⁵³) indicano quali fattori prognostici indipendenti il numero di linfonodi metastatici e il rapporto tra linfonodi metastatici e linfonodi esaminati (>0.2), indifferentemente dal trattamento neoadiuvante chemioradioterapico o dall'estensione della linfadenectomia (Livello di Evidenza III) –

Classificazione TNM

Tumore primitivo (T)

- TX** il tumore primitivo non può essere definito
- T0** non segni del tumore primitivo
- Tis** carcinoma in situ
- T1** tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
- T2** tumore che invade la muscolare propria
- T3** tumore che invade l'avventizia
- T4** tumore che invade le strutture adiacenti

Linfonodi regionali (N)

- NX** i linfonodi regionali non possono essere definiti
- N0** non metastasi nei linfonodi regionali
- N1** metastasi nei linfonodi regionali

Metastasi a distanza (M)

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

tumori dell'esofago toracico inferiore

- M1a** metastasi nei linfonodi celiaci
- M1b** altre metastasi a distanza

tumori dell'esofago toracico superiore

- M1a** metastasi nei linfonodi cervicali
- M1b** altre metastasi a distanza

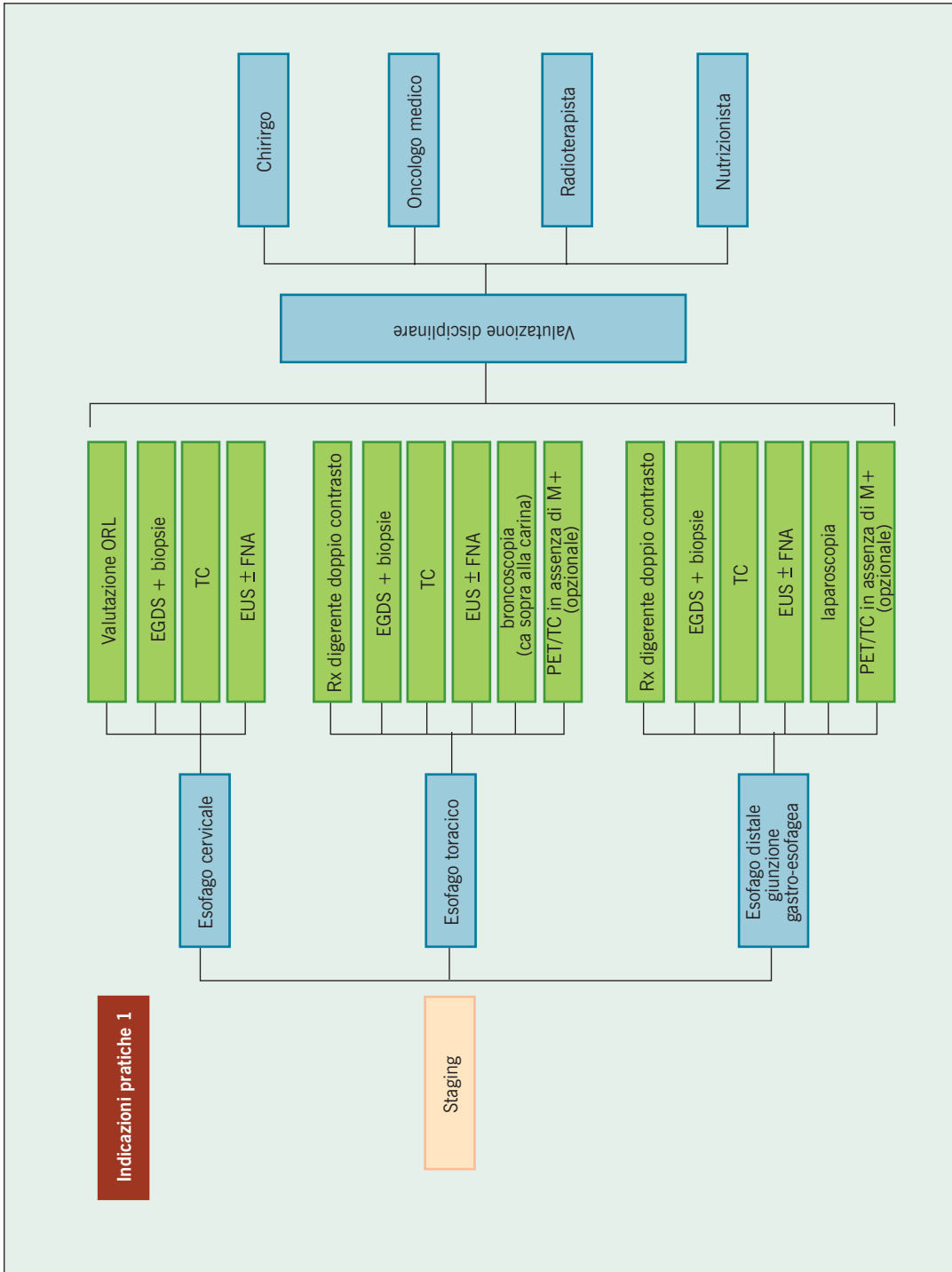
tumori dell'esofago medio-toracico

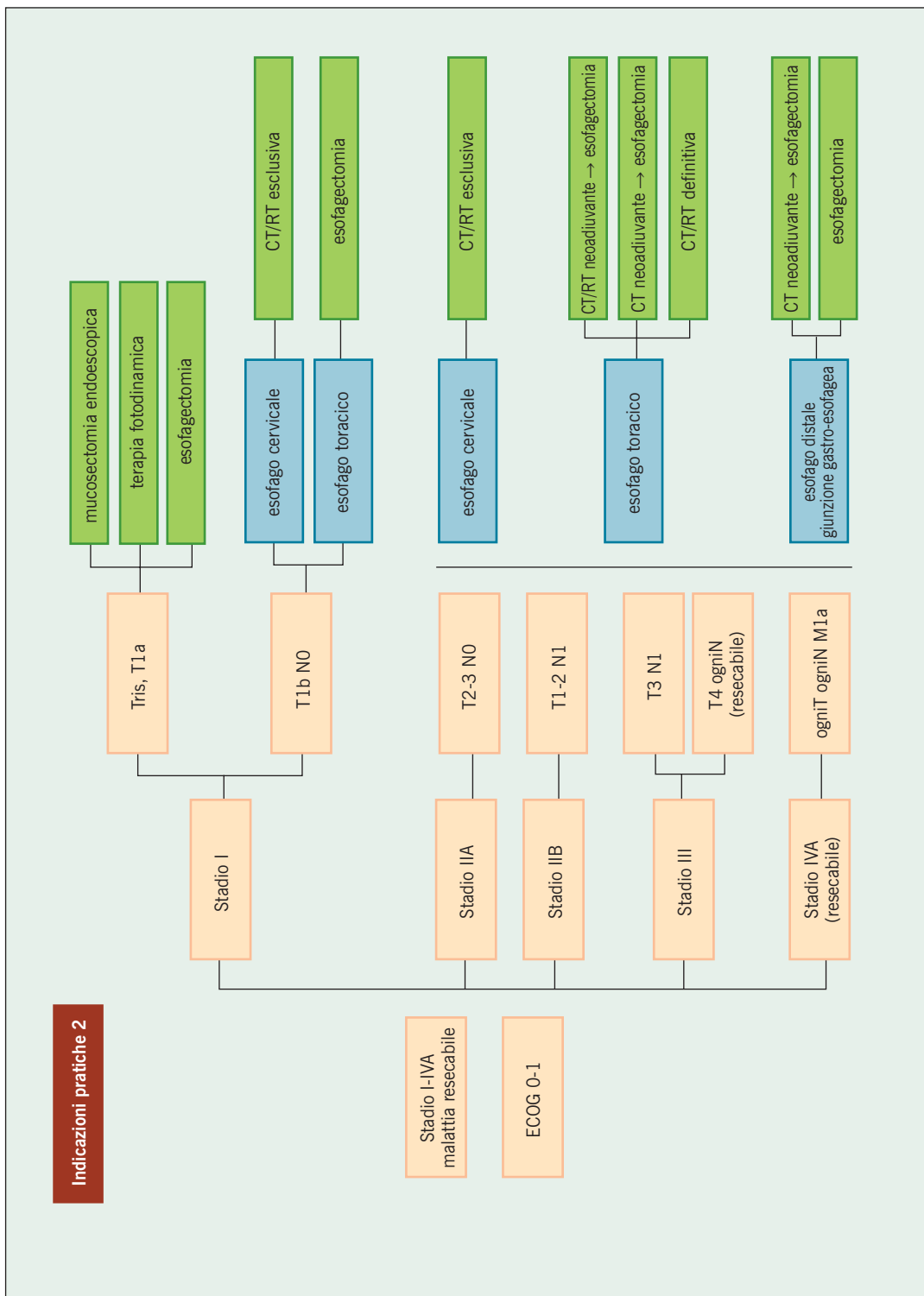
- M1a** non applicabile
- M1b** altre metastasi a distanza e/o nei linfonodi extra-regionali

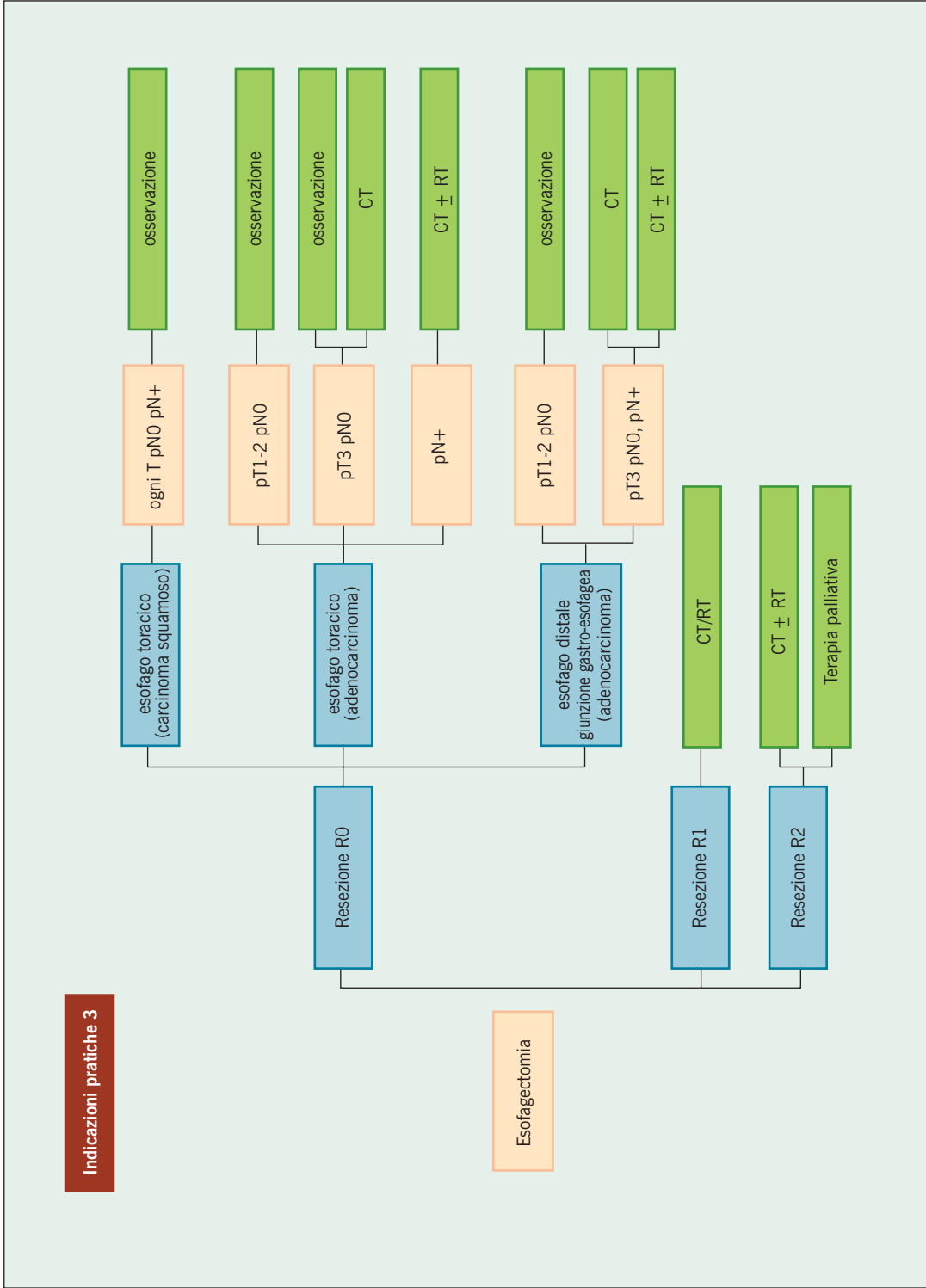
Suddivisione in Stadi

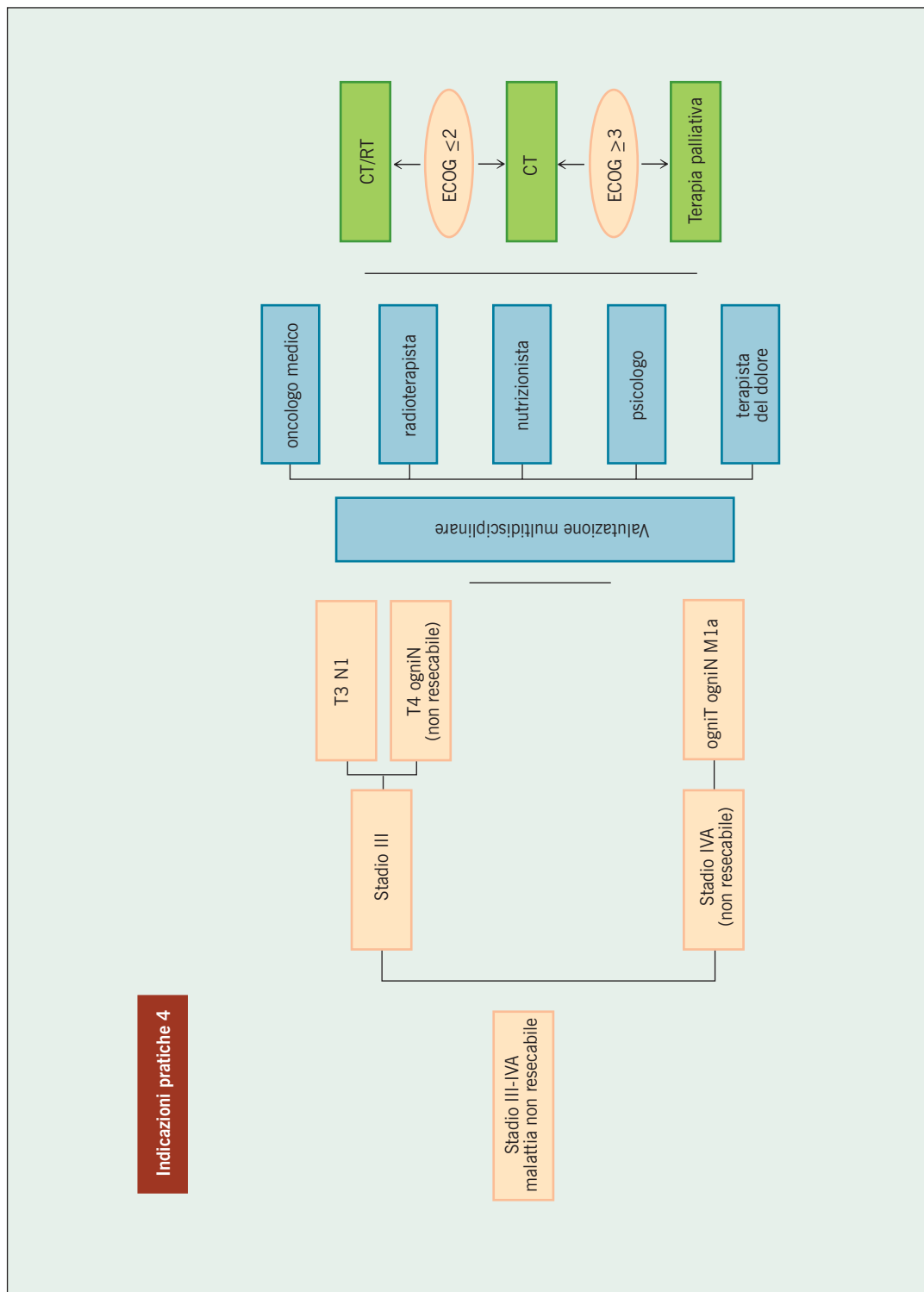
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T2-T3	N0	M0
Stadio IIB	T1-T2	N1	M0
Stadio III	T3	N1	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1
Stadio IVA	ogni T	ogni N	M1a
Stadio IVB	ogni T	ogni N	M1b

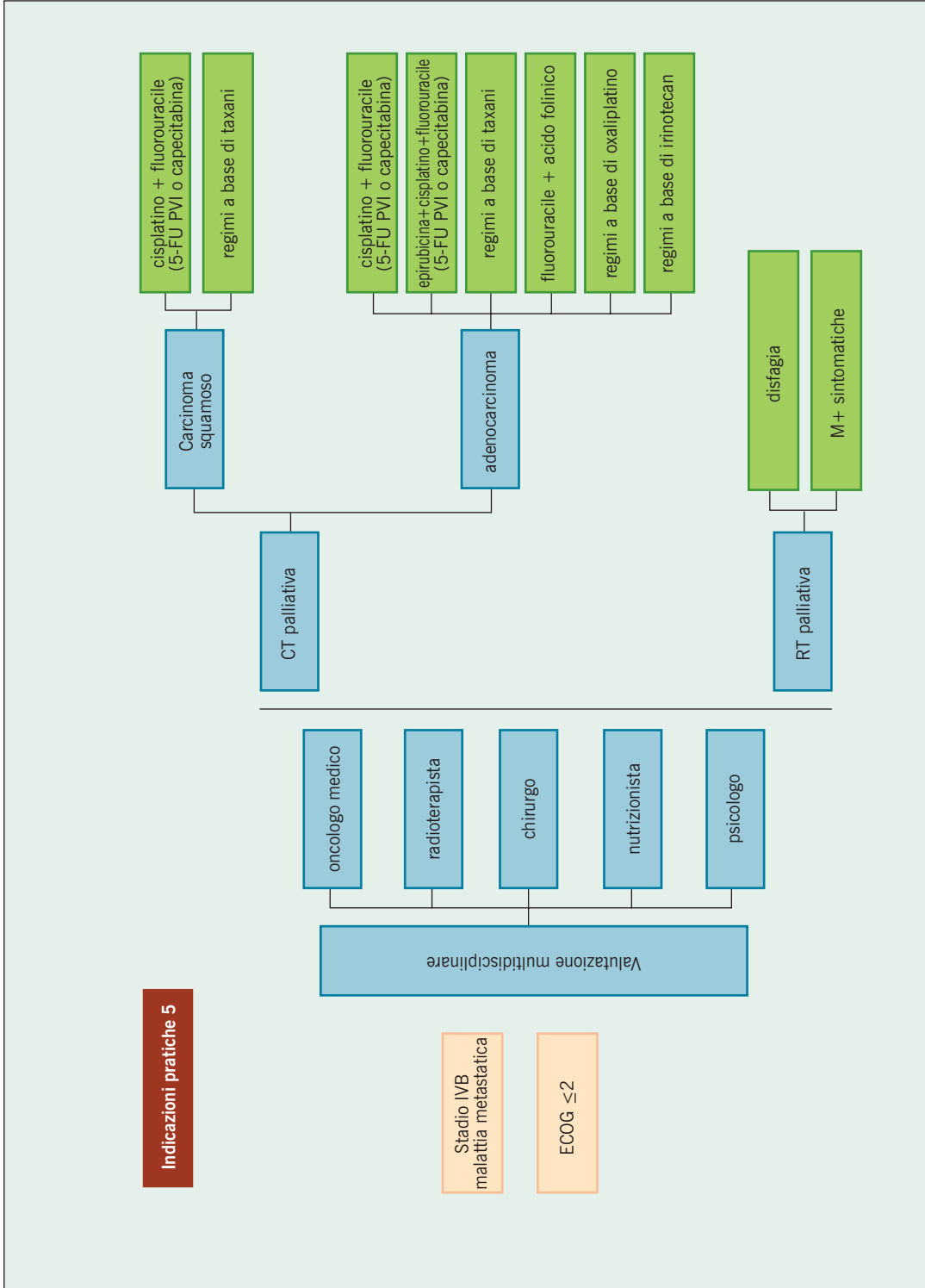
7. INDICAZIONI TERAPEUTICHE PRATICHE

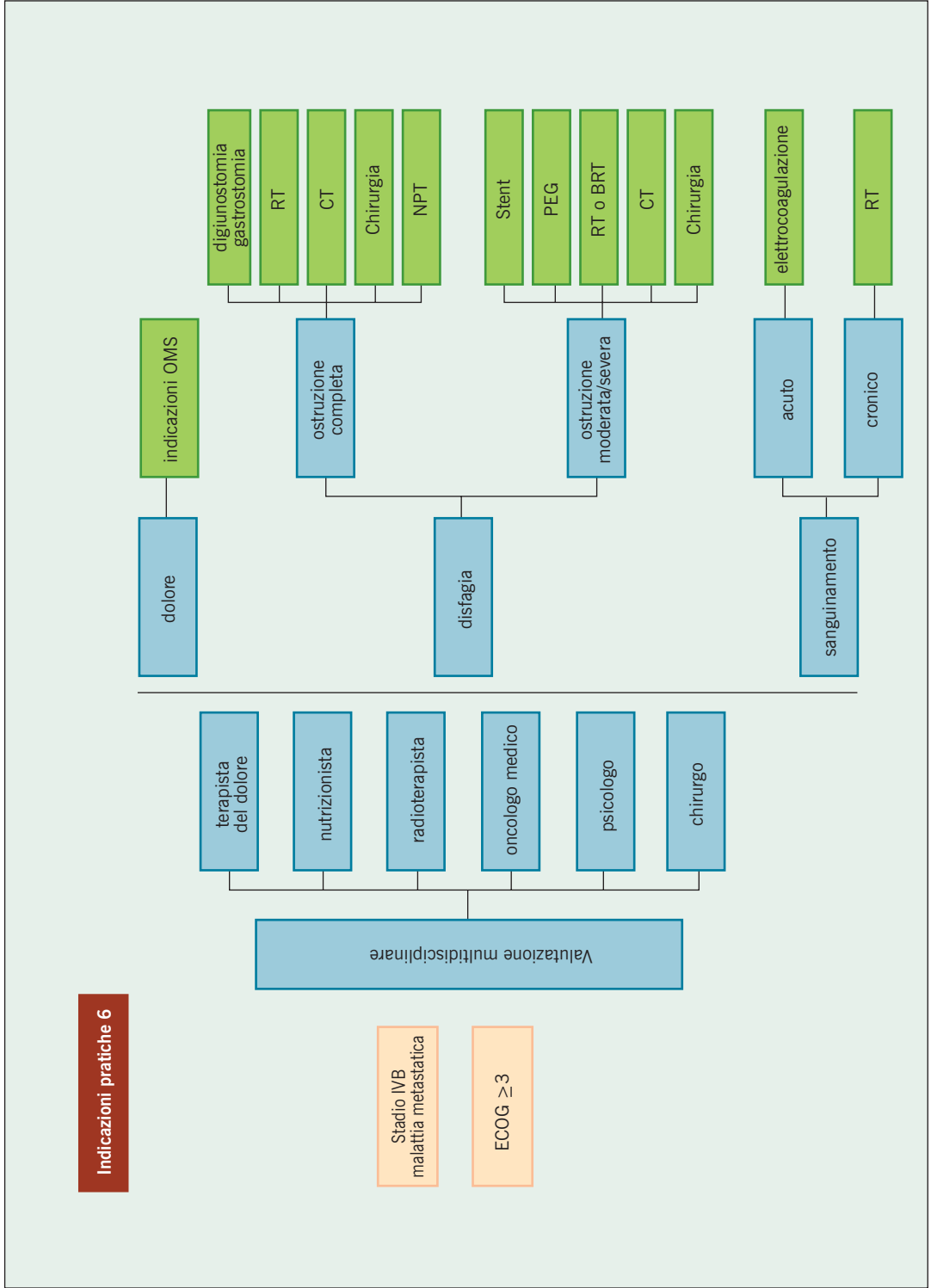












8. REVISIONE DELLA LETTERATURA RECENTE

8.1. TERAPIA CHIRURGICA

8.1.1. Stato attuale e obiettivi del trattamento chirurgico

In epoca recente, miglioramento prognostico da ricercare nel cambio epidemiologico (maggiore 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 e miglioramento delle cure postoperatorie –

L'adenocarcinoma esofageo è oggi la neoplasia solida a più rapido tasso di crescita nei paesi occidentali ad elevato tenore economico ed è una delle ragioni per cui il sintomo pirosi ha un impatto mediatico senza precedenti, agendo da “campanello d'allarme” per il paziente e motivo di indagine endoscopica (*Lagergren J 1999*⁵⁴, *Peracchia 2000*⁵⁵, *Fox 2006*⁵⁶, *Michalak 2009*⁵⁷) –
Raccomandazione. Diagnosi precoce e sorveglianza endoscopica di lesioni preneoplastiche come l'esofago di Barrett vanno prese in considerazione in soggetti a rischio, nonostante gli elevati costi (Grado B) –

L'esofagectomia è ancor oggi uno degli interventi chirurgici più impegnativi in termini di morbidità e mortalità operatoria (*Steyerberg 2006*⁵⁸) (*Livello di Evidenza Ia*) –

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*⁵⁹) –

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 controlli di qualità per trial clinici –

La laparoscopia diagnostica ha un ruolo nel recupero al trattamento neoadiuvante di pazienti con tumori sottocarenali (*Bonavina 2004*⁶⁰) (*Livello di Evidenza IIa*), in particolare quelli con metastasi epatiche subcapsulari e/o carcinosi peritoneale (*Luketich 2000*⁶¹) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Per le neoplasie retrocarenali, la tracheobroncoscopia consente di recuperare un numero significativo di malati alla terapia neoadiuvante (*Baisi 1999*⁶²) –

Raccomandazione. L'esofagectomia è il trattamento principale nella cura del tumore dell'esofago (Grado A). Obiettivo primario della chirurgia è resecare solo pazienti in cui sia presumibile una resezione chirurgica R0, ovvero resezione radicale senza residuo micro e macroscopico di malattia (Siewert 1994⁶³, *Hermanek 1995*⁶⁴, *Ellis 1999*⁶⁵) (Grado A) –

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*⁶⁶) –

La scelta dell'approccio chirurgico è spesso “filosofica”: alcuni chirurghi sostengono la chirurgia radicale “curativa”, altri ritengono il carcinoma dell'esofago una malattia sistemica *ab initio* che merita solo un trattamento chirurgico palliativo di minima (*DeMeester 1997*⁶⁷) –

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

Alla Consensus Conference dell'International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) è emersa l'importanza di una exeresi regionale in blocco e non di una exeresi minimale quando uno dei tre campi chirurgici (addome, torace, collo) sia violato dal chirurgo nell'ottica di una resezione curativa (*Peracchia 1995*⁶⁸) (*Livello di Evidenza IV*) –

I tassi di mortalità post-esofagectomia sono scesi sotto il 10% nel corso delle ultime decadi (*Bonavina 2003*⁶⁹) –

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 mor-

talità è oggi <5% (*Hulscher 2002*⁷¹). Fa eccezione uno studio multicentrico inglese (*Birkemeyer 2003*⁷⁰) ove l'elevata mortalità rimane influenzata più dalle condizioni preoperatorie del paziente che dal volume di attività chirurgica; anche la sopravvivenza a distanza sembra essere influenzata dal volume di attività –

Il protocollo standardizzato di trattamento intra- e post-operatorio prevede una restrizione di infusione di liquidi, riduzione perdite ematiche (<300 ml), estubazione immediata, copertura analgesica epidurale e mobilitazione precoce del paziente, con conseguente riduzione di morbidità e mortalità operatoria (*Low 2007*⁷¹) (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. La chirurgia dell'esofago va riservata a Centri specialistici che effettuano un elevato volume annuale di interventi (Grado A) –

8.1.2. Esofagectomia transiatale vs esofagectomia transtoracica

Due importanti meta-analisi (12000 pazienti) non hanno evidenziato differenze significative tra le due tecniche in termini di sopravvivenza a 5 anni (*Rindani 1999*⁷²) (*Livello di Evidenza Ia*) –

In particolare, un importante studio randomizzato, pur con potenza statistica limitata, ha confermato i dati di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza a 5 anni non differenti tra le due tecniche, evidenziando come l'approccio transtoracico comporti maggiore morbidità postoperatoria rispetto a quello transiatale, e consigliando una attenta scelta dell'approccio chirurgico in base allo stato del paziente (*Hulscher 2002*⁷³) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Una pubblicazione più recente ha evidenziato come l'approccio transtoracico presenta un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma di tipo I con limitato numero (1-8) di linfonodi positivi (*Omloo 2007*⁷⁴) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Raccomandazione. Non sono emerse differenze significative tra esofagectomia transiatale ed esofagectomia transtoracica. L'approccio transtoracico sembra superiore nei pazienti con adenocarcinoma su Barrett e limitata invasione linfonodale (Grado B) –

8.1.3. Linfadenectomia mediastinica e cervicale

La linfadenectomia mediastinica nelle neoplasie sottocarenali, malgrado sia in grado di riconoscere micrometastasi linfonodali occulte e di ridurre l'incidenza di recidiva locoregionale, non sembra apportare benefici in termini di sopravvivenza (Consensus Conference ISDE, 1995) (*Petracchia 2000*⁷⁵) (*Livello di Evidenza IV*) –

Linfadenectomia 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 linfadenectomia cervicale possa precisare meglio almeno la stadiazione patologica (*Lerut 2005*⁷⁶) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Analizzando i risultati degli ultimi 20 anni di linfadenectomia tradizionale vs linfadenectomia a due/tre campi, si registra un netto miglioramento in termini di sopravvivenza per quest'ultima (*Altorki 1997*⁷⁷, *Nishimaki 1998*⁷⁸), anche se non è ancora definito se tale miglioramento sia ascrivibile esclusivamente al maggior volume di exeresi linfonodale –

Raccomandazione. La linfadenectomia estesa al compartimento cervicale può essere indicata in pazienti selezionati con carcinoma squamoso sovracarenale (Grado B); nei pazienti con neoplasia sottocarenale si fa preferire la linfadenectomia a due campi (Grado B) –

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*⁷⁹) ha evidenziato come pazienti con >18 linfonodi istologicamente negativi mostrino sopravvivenza migliore rispetto a pazienti con numero inferiore di linfonodi isolati (*Livello di Evidenza III*) –

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 ³11 linfonodi esaminati (*Groth 2008*⁸⁰) (*Livello di Evidenza III*) –

8.1.4. Esofagectomia con tecnica aperta, mini-invasiva o ibrida

L'approccio mini-invasivo permette il completamento della stadiazione grazie alla laparoscopia esplorativa iniziale (*Luketich 2000*⁸¹) (*Livello di Evidenza III*) –

In alcune Scuole chirurgiche, la laparoscopia è l'approccio di scelta per la mobilizzazione gastrica e linfadenectomia 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 –

È oggi possibile effettuare una mucosectomia endoscopica in pazienti con displasia grave o neoplasia Tis o T1a (interessamento della mucosa esofagea), ad elevato rischio anestesiológico (Conio 2005⁸², Ell 2007⁸³, Pech 2007⁸⁴) (Livello di Evidenza III) –

Neoplasie che infiltrano la sottomucosa (T1b) possono essere trattate con resezione chirurgica (esofagectomia) (Livello di Evidenza IIa) –

Raccomandazione. Non vi sono sufficienti evidenze a favore di un approccio di chirurgia mini-invasiva o endoscopica (Bonavina 2003⁸⁵, Law 2002⁸⁶, Smithers 2007⁸⁷) (Grado B) –

8.2. TERAPIA NEOADIUVANTE E CHEMIORADIOTERAPIA ALTERNATIVA alla CHIRURGIA

Studi di terapia neoadiuvante nel carcinoma dell'esofago localmente avanzato spesso caratterizzati da difficoltà interpretative dipendenti da: eterogeneità degli istotipi nelle diverse casistiche, selezione pazienti, difficoltà ad attribuire la primitività (esofagea o gastrica) agli adenocarcinomi della giunzione, differenti tecniche chirurgiche adottate, criteri di risposta, diversa sensibilità dei programmi chemioradioterapici utilizzati –

È preferibile affidarsi ai risultati di metanalisi pubblicate negli ultimi anni nel tentativo di rendere omogenei i dati disponibili –

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

8.2.1. Radioterapia preoperatoria

Studi datati (anni '80 e '90), piccole casistiche, per lo più pazienti con istotipo squamocellulare – Studi tutti singolarmente negativi che dimostrano un vantaggio molto modesto per RT preoperatoria da sola, quantificabile in un beneficio ~ 3% a 2 anni e ~ 4% a 5 anni (Arnott 1998⁸⁸) (Livello di Evidenza Ia) –

Raccomandazione. Il trattamento radioterapico preoperatorio da solo è inferiore a quello integrato chemioradioterapico (Ku 2008⁸⁹) (Grado C) –

8.2.2. Chemioterapia preoperatoria

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

Alcune valutazioni statistiche riportano un vantaggio solo dopo 5 anni, lasciando alla sola chirurgia un ruolo ancora preminente (Malthaner 2006⁹⁰, Lerut 2006⁹¹) (Livello di Evidenza Ia) –

Una prima meta-analisi di 11 trial randomizzati (~ 2000 pazienti) (Urschel 2002⁹²) non ha dimostrato benefici in sopravvivenza con aggiunta di CT neoadiuvante evidenziando inoltre una mancanza di efficacia nell'istotipo squamoso (Livello di Evidenza Ia) –

Di contro, analisi più recenti mostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto in sopravvivenza a 2 anni ~ 7% e una riduzione del rischio relativo di mortalità ~ 10% (Gebbski 2007⁹³) (Livello di Evidenza Ia) –

Lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (MRC 2002⁹⁴) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con 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%) (Livello di Evidenza Ib) –

L'aggiornamento dei dati (Allum 2008⁹⁵) dopo follow-up di 6 anni ha confermato una sopravvivenza libera da malattia e globale significativamente migliori nel braccio di CT neoadiuvante rispetto a sola chirurgia (DFS: HR=0.82 p=0.008; OS: HR=0.84 p=0.03); la differenza in sopravvivenza rimaneva consistente sia negli adenocarcinoma (HR=0.86) che nei carcinomi squamosi (HR=0.81) –

Lo studio USA Intergroup (RTOG trial 8911) (Kelsen 1998⁹⁶), utilizzando uno schema analogo per "dose-intensity" ma per 3 cicli, non ha dimostrato inizialmente alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale; nello studio il 43% dei pazienti trattati con CT preoperatoria non è stato sottoposto ad intervento, rispetto al 15% dei pazienti candidati al braccio con sola chirurgia (Livello di Evidenza Ib) –

I risultati a lungo termine (Kelsen 2007⁹⁷) hanno dimostrato che solo pazienti in risposta dopo CT preoperatoria presentano incremento in sopravvivenza e che, indipendentemente da CT neoadiuvante, solo una resezione chirurgica oncologicamente radicale (R0) è in grado di permettere lunghe sopravvivenze (32% sopravvivenuti e liberi da malattia a 5 anni) –

Lo studio europeo FNLCC ACCORD 07 – FFCD 9703 (Boige 2007⁹⁸) ha messo a confronto 2-3 cicli di CT neoadiuvante (cisplatino, fluorouracile) vs sola chirurgia nell'adenocarcinoma gastrico, cardiale e dell'esofago distale operabili: pur non registrando pCR dopo CT neoadiuvante, vi è stato un significativo vantaggio per il braccio di trattamento nel numero di resezioni R0 (87% vs 74%) e un marcato beneficio a 5 anni in termini di sopravvivenza libera da malattia (34% vs 21%) e sopravvivenza globale (38% vs 24%) (Livello di Evidenza Ib) –

Una meta-analisi di 12 trial randomizzati (2.284 pazienti) (Thirion 2007⁹⁹) ha confermato un vantaggio piccolo ma statisticamente significativo in favore di CT preoperatoria rispetto a sola chirurgia, traducibile in beneficio assoluto a 5 anni ~ 4% sia in intervallo libero da malattia (dal 6 al 10%) che in sopravvivenza globale (dal 16 al 20%), con maggior numero di resezioni R0 nel braccio CT e nessuna differenza significativa in termini di mortalità postoperatoria (Livello di Evidenza Ia) –

Raccomandazione. Pazienti con carcinoma dell'esofago operabile possono essere considerati per CT neoadiuvante con 2/3 cicli di cisplatino e fluorouracile (Grado B) – La sola CT neoadiuvante può essere applicata anche nei casi con comorbidità tali da controindicare un approccio combinato CT/RT (Grado B) –

8.2.3. Chemioradioterapia preoperatoria

L'integrazione di chemioterapia e radioterapia (CT/RT) comporta ossigenazione ottimale del tumore, trattamento precoce delle micrometastasi, sinergismo tra le due modalità, possibilità di *downstaging* e conseguente teorico aumento di resecabilità e chirurgia R0 –

Dati Registro VACCR (Safa 2007¹⁰⁰), 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 (Livello di Evidenza III) –

Relativamente ai fattori prognostici in pazienti trattati con terapia trimodale, gli studi pubblicati sembrano indicare in pN il fattore prognostico principale nell'adenocarcinoma, in pCR di T o nella malattia minima residua i fattori predittivi di miglior sopravvivenza nel carcinoma squamoso (Stahl 2005¹⁰¹) (Rizk 2007¹⁰²) (Livello di Evidenza III), confermando ed enfatizzando il valore prognostico di pCR sull'*outcome* clinico con differenti schemi di chemioterapia associata a radioterapia neoadiuvante (Donahue 2009¹⁰³, Van Meerten 2009¹⁰⁴) (Livello di Evidenza III) –

Pur in presenza di esperienze sfavorevoli (Burmeister 2005¹⁰⁵), dati ricavati da studi randomizzati (Tepper 2008¹⁰⁶) e numerose meta-analisi/revisioni sistematiche hanno confermato la superiorità dell'approccio combinato CT/RT seguito da chirurgia vs sola chirurgia (Urschel 2003¹⁰⁷, Fiorica 2004¹⁰⁸, Munro 2004¹⁰⁹, Geh 2006¹¹⁰, Graham 2007¹¹¹), con beneficio assoluto in sopravvivenza a 2 anni ~ 13%, sia nei carcinomi squamocellulari che adenocarcinomi (Gebbski 2007¹¹²), e riduzione del rischio relativo di mortalità a 2 anni ~ 19% e a 3 anni ~ 11% (adenocarcinoma -18%, carcinoma squamocellulare -5%) (Livello di Evidenza Ia) –

Una recente analisi retrospettiva (Cen 2008¹¹³) ha evidenziato come, dopo trattamento CT/RT preoperatorio, la sopravvivenza dei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale insorto su Barrett sia risultata significativamente inferiore a quella registrata nei pazienti con adenocarcinoma non-Barrett (32 vs 51 mesi) (Livello di Evidenza III) –

Uno studio tedesco (Stahl 2009¹¹⁴) ha messo a confronto CT/RT neoadiuvante vs sola CT preoperatoria nell'adenocarcinoma gastro-esofageo localmente avanzato: l'incidenza di resezioni R0 (85% vs 77%), pCR (17% vs 2.5%) e sopravvivenza a 3 anni (43% vs 27%) è stata superiore con l'aggiunta di RT suggerendo un possibile beneficio per il trattamento trimodale (Livello di Evidenza Ib) –

Più di recente, uno studio retrospettivo (Luu 2008¹¹⁵) ha comparato CT/RT preoperatoria vs sola CT neoadiuvante riscontrando un numero significativamente superiore di pCR nel braccio di CT/RT, senza che ciò si traducesse in vantaggio in sopravvivenza a 1, 3, 5 anni; la sola CT ha confermato di migliorare la sopravvivenza e potrebbe farsi preferire per ridotta mortalità operatoria,

minori complicanze postoperatorie e un più rapido approccio all'intervento di resezione (*Livello di Evidenza III*) –

Gli effetti di una terapia d'induzione CT o CT/RT su mortalità e morbidity 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*¹¹⁶): 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 (*Livello di Evidenza III*) – Una recente pubblicazione dei dati SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (*Smith 2009*¹¹⁷) in pazienti di età >65 anni sembra confermare che un trattamento combinato CT/RT (schemi a base di cisplatino e fluorouracile) risulti fattibile in pazienti anziani selezionati, senza significative differenze in termini di complicanze o mortalità postoperatoria rispetto alla sola chirurgia, e possa offrire un potenziale beneficio terapeutico (*Livello di Evidenza Ia*) –

In diversi studi di fase II è stata confermata efficacia e tollerabilità delle nuove combinazioni di farmaci (in prevalenza schemi contenenti taxani) impiegati in associazione a RT in fase neoadiuvante nel trattamento sia delle neoplasie esofagee (*Khushalani 2002*²⁵⁷, *Meluch 2003*¹¹⁸, *Ilson 2004*¹¹⁹, *Ruhstaller 2009*¹²⁰) che della giunzione gastro-esofagea (*Ilson 2006*¹²¹) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Raccomandazione. In pazienti con adeguato performance status, sia nelle forme squamose che nell'adenocarcinoma, un trattamento neoadiuvante CT/RT concomitante seguito da chirurgia può rappresentare l'approccio più indicato, in grado di consentire un elevato tasso di remissioni complete patologiche (pCR), migliorare il controllo locale e la sopravvivenza (Grado A) –

8.2.4. Entità della risposta patologica valutata alla Chirurgia

RT preoperatoria, nelle poche esperienze in cui il dato è segnalato, consente pCR in bassa percentuale di casi ($\leq 3\%$); 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 (21-24%) –

Raccomandazione. L'ottenimento di una risposta completa patologica è il principale obiettivo della terapia neoadiuvante e potrebbe rappresentare la premessa indispensabile per il controllo della malattia nel tempo (*Ancona 2001*¹²², *Rohatgi 2005*¹²³, *Stahl 2005*¹²⁴, *Swisher 2005*¹²⁵, *Brock 2008*¹²⁶) (*Grado A*) –

Un trattamento CT/RT può consentire vantaggi in termini di sopravvivenza non solo nei pCRs ma anche in caso di "down-staging" (da St. III a I); di contro, i non responsivi a CT/RT registrano sopravvivenze 3-4 volte inferiori rispetto ai pCRs (*Berger 2005*¹²⁷) (*Livello di Evidenza IIa*) –

8.2.5. Chemioradioterapia alternativa alla Chirurgia

Due le esperienze numericamente più importanti: quella francese (*Bedenne 2007*¹²⁸) (259 pazienti, neoplasie prevalentemente squamocellulari), e quella tedesca (*Stahl 2005*¹²⁹) (180 pazienti, neoplasie solo squamocellulari): in entrambi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza nei due bracci di trattamento ovvero CT/RT seguita da chirurgia vs CT/RT esclusiva (*Livello di Evidenza Ib*) –

Nello studio tedesco i dati a lungo termine (*Stahl 2008*¹³⁰) con follow-up ~ 10 anni confermano assenza di vantaggio per uno dei bracci (OS a 5/10 anni 28% e 19.8% nel braccio trimodale vs 17% e 12.9% nel braccio CT/RT esclusiva) e segnalano come la risposta clinica ad una induzione CT x 3 cicli (cisplatino, fluorouracile) prima del trattamento combinato CT/RT seguito o meno dalla chirurgia, possa considerarsi fattore prognostico indipendente per lunghe sopravvivenze – Motivi della sostanziale equivalenza di risultati in termini di sopravvivenza nei due studi citati sono da ricercarsi nell'alta incidenza di mortalità perioperatoria (rispettivamente 9.3% e 12.8%) presente in entrambi gli studi; dal punto di vista di qualità di vita, almeno nell'esperienza francese (*Bonnetain 2006*¹³¹), nei pazienti responsivi alla terapia d'induzione, non si sono evidenziate differenze tra i casi sottoposti a chirurgia e quelli che avevano proseguito il trattamento combinato CT/RT (*Livello di Evidenza Ib*) –

In termini di qualità di vita, l'impatto di un trattamento CT/RT si è dimostrato migliore rispetto a quanto si verifica in pazienti sottoposti a terapia trimodale, nei quali viene segnalato un più tar-

divo completo recupero degli indici di qualità di vita (Avery 2007¹³²) –

Raccomandazione. Almeno in pazienti con carcinoma squamocellulare localmente avanzato potenzialmente operabile e in risposta ad una terapia d'induzione CT/RT, è possibile evitare il tempo chirurgico, sostituito da un approccio combinato CT/RT definitivo (Grado B) –

La possibilità di escludere l'approccio chirurgico dal piano terapeutico è evento 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 2002¹³³, Nakamura 2005¹³⁴) (Livello di Evidenza IIa) –

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 2002¹³⁵) (Livello di Evidenza III) –

L'esofagectomia "di salvataggio" dopo CT/RT definitiva sembra fattibile, a fronte di maggiore morbidità e mortalità postoperatoria (Smithers 2007¹³⁶, Nishimura 2007¹³⁷) (Livello di Evidenza III) –

8.2.6. Schedula di Chemioterapia e Dosi di Radioterapia

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

La durata ottimale dei trattamenti neoadiuvanti è variabile in diverse esperienze: 2-3 cicli di terapia possono considerarsi adeguati (Livello di evidenza IIa) –

Studi di terapia neoadiuvante con associazioni CT e CT/RT includenti taxani (Kelsey 2007¹³⁸, Jatoi 2007¹³⁹, Schuller 2008¹⁴⁰), oxaliplatino (O'Connor 2007¹⁴¹), vinorelbina (Koussis 2008¹⁴²), irinotecan (Kleinberg 2008¹⁴³) consentono buone percentuali in termini di risposte cliniche e pCR, ma non sembrano in grado di migliorare in misura significativa i dati di sopravvivenza ottenibili con il regime standard cisplatino e fluorouracile (al-Sarraf 1997¹⁴⁴) (Livello di evidenza IIa) –

Raccomandazione. Schema chemioterapico di riferimento per trattamento neoadiuvante: ciplatino 75-100 mg/sqm + fluorouracile 1000 mg/sqm in infusione continua x 96/120 ore/28giorni ± RT (Grado A) –

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 2009¹⁴⁵) (Livello di evidenza Ia) –

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

RT ad Intensità Modulata (IMRT), evoluzione della 3D-CRT, dimostra un ulteriore miglioramento della distribuzione di dose ai volumi tumorali con possibili programmi di *dose-escalation* radio-terapica grazie alla possibilità di somministrare *boost* concomitanti sulla malattia tumorale senza gravare sui tessuti sani (Yang 2009¹⁴⁶) (Livello di Evidenza Ia) –

Raccomandazione. Dose di radioterapia neoadiuvante: 50 – 50.4Gy (1.8 – 2Gy/die) (Minsky 2004¹⁷¹). Dose di radioterapia per trattamento CT/RT esclusivo: 54 – 60Gy (1.8 – 2Gy/die) (Grado A) –

8.3. TERAPIA ADIUVANTE

8.3.1. Radioterapia postoperatoria

Poche esperienze (anni '90) e riferite al solo istotipo squamoso; non disponibili dati sull'adenocarcinoma –

Sono studi disomogenei in cui sono stati inclusi pazienti R2 (Fok 1993¹⁴⁷) o con malattia metastatica (Teniere 1991¹⁴⁸, Xiao 2003¹⁴⁹) (Livello di Evidenza IIa) –

Uno studio tedesco (Zieren 1995¹⁵⁰) ha valutato la qualità di vita dei pazienti dimostrando un recupero postoperatorio migliore con la sola chirurgia rispetto a chirurgia seguita da RT adjuvante – RT adjuvante, pur in grado di ridurre le recidive locali e linfonodali (Chen 2009¹⁵¹), non sembra consentire incrementi di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma squamoso operabile (Livello di Evidenza Ib) –

In casi selezionati, si può effettuare RT radiante adjuvante dopo chirurgia R1 o R2 (50 – 50.4 Gy

con 1.8 – 2 Gy/die) su grande volume (T + linfonodi regionali) e sovradosaggio sul letto operatorio/R1/R2 (10Gy) con le stesse dosi per frazione (*Livello di Evidenza IIa*) –
Raccomandazione. **Un trattamento radioterapico adiuvante può essere indicato nei pazienti ad alto rischio di ricaduta locale (ad es. resezioni chirurgiche R1/R2) e nell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (in associazione a CT) (Ku 2007¹⁵²) (Grado B)** –

8.3.2. Chemioterapia adiuvante

Studi randomizzati pubblicati unicamente nell'istotipo squamoso –
 Lo studio francese (*Pouliquen 1996¹⁵³*), 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 (*Livello di Evidenza Ib*) –
 Studi giapponesi (*Ando 1997¹⁵⁴*, *Ando 2003¹⁵⁵*) 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 (*Livello di Evidenza Ib*) –
 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 2000¹⁵⁶*) e ristretto a pazienti con >8 linfonodi positivi (*Herroo 2003¹⁵⁷*) (*Livello di Evidenza III*) –
 Uno studio giapponese (*Ando 2008¹⁵⁸*) ha confrontato CT adiuvante vs CT neoadiuvante per *timing* ottimale di somministrazione di CT nel carcinoma squamoso operabile dell'esofago: dopo follow-up di 22.6 mesi, lo studio ha dimostrato la superiorità della modalità neoadiuvante sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza globale (*Livello di Evidenza Ib*) –
Raccomandazione. **Ad oggi un trattamento chemioterapico adiuvante non è indicato nel carcinoma esofageo (Grado A)** –

8.3.3. Chemioterapia Perioperatoria

L'impiego nel *setting* perioperatorio di un regime CT *standard* nel carcinoma gastrico metastatico (epirubicina, cis-platino, fluorouracile) è stato investigato in uno studio randomizzato di CT perioperatoria e chirurgia (250 pazienti) vs sola chirurgia (253 pazienti) nel carcinoma gastrico resecabile (74% della casistica), nell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (11%) e del 1/3 inferiore dell'esofago (14%) (*MAGIC trial*) (*Cunningham 2006¹⁵⁹*) –
 Il trattamento CT ha previsto 3 cicli pre- e 3 cicli post-operatori di ECF: la sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente migliore nel braccio di CT perioperatoria così come la sopravvivenza globale (sopravvivenza a 5 anni: 36% vs 23% rispettivamente) (*Livello di Evidenza Ib*) –
Raccomandazione. **Nell'adenocarcinoma resecabile dell'esofago distale e della giunzione gastroesofagea, può essere avviato un programma di terapia perioperatoria mediante CT neoadiuvante (regimi a 2-3 farmaci ad es. cisplatino + fluorouracile, schema ECF) x 2-3 cicli complessivi, seguito da chirurgia e CT o eventuale CT/RT adiuvante (Grado A/B)** –

8.3.4. Chemioradioterapia adiuvante

Uno studio randomizzato CT vs CT/RT adiuvante non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza (*Tachibana 2003¹⁶⁰*) (*Livello di Evidenza Ib*) –
 Una esperienza numericamente limitata ha invece evidenziato un evidente vantaggio in sopravvivenza a 3 anni per pazienti sottoposti a CT adiuvante dopo chirurgia (*Liu 2005¹⁶¹*) rispetto a pazienti trattati con CT/RT (*Livello di Evidenza IIb*) –
 Uno studio di fase II in pazienti a prognosi più sfavorevole dopo resezione chirurgica (pT3N1 o M1a; pT1-4N1M0 o M1a o margini di resezione +) 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 41%, controllo locale 85%, controllo della malattia metastatica a distanza 47%) (*Adelstein 2008¹⁶²*) (*Livello di Evidenza IIa*) –
 La modesta numerosità e limitata potenza di questi studi non consente di stabilire se CT, RT o CT/RT adiuvanti siano in grado di incrementare la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago –

Lo studio americano Intergroup (*Macdonald 2001*¹⁶³) ha valutato il ruolo di CT/RT adiuvante rispetto a sola resezione chirurgica nell'adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (20% dei pazienti arruolati): il trattamento post-operatorio è consistito in un ciclo di acido folinico (AF) e fluorouracile (FU) seguito da RT 45Gy in associazione a FU e due cicli addizionali di AF e FU ed ha registrato un significativo vantaggio a 3 anni in termini di sopravvivenza globale (50% vs .41%) e libera da malattia (48% vs 31%), beneficio esteso anche al carcinoma gastroesofageo (*Livello di Evidenza Ib*) –

Raccomandazione. Un trattamento chemioradioterapico adiuvante non trova indicazione al di fuori dei tumori della giunzione gastroesofagea (Grado A/B) –

8.4. CHEMIORADIOTERAPIA ESCLUSIVA

8.4.1. Pazienti inoperabili

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

L'indicazione terapeutica corrente vede l'impiego concomitante di CT (schemi a base di cisplatino, fluorouracile o taxani) e RT con intento curativo (*Crehange 2007*¹⁶⁴) (*Livello di Evidenza III*) –

Uno studio retrospettivo francese (*Di Fiore 2006*¹⁶⁵) 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) (*Livello di Evidenza III*) –

8.4.2. Pazienti potenzialmente resecabili

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

Per localizzazioni a sede cervicale, il trattamento combinato CT/RT esclusivo ha evidenziato risultati sovrapponibili a chirurgia, con minore tossicità (*Hancock 1984*¹⁶⁶) –

Raccomandazione. Nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale, sia potenzialmente operabile che localmente avanzato non operabile, va effettuato un trattamento concomitante chemioradioterapico esclusivo (Grado A), riservando l'approccio chirurgico (laringoesofagectomia totale) in caso di residuo di malattia o ricaduta locale (*Nishimura 2007*¹⁶⁷) (Grado B) –

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

8.4.3. Chemioradioterapia vs radioterapia

Nello studio RTOG 85-01 (*Herskovic 1992*¹⁶⁸, *al-Sarraf 1997*¹⁶⁹, *Cooper 1999*¹⁷⁰), 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 cis-platino e fluorouracile: con 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%) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Un incremento nella dose di RT non sembra comportare un miglioramento in sopravvivenza dei pazienti: nello studio RTOG 94-05 (*Minsky 2004*¹⁷¹), 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 (*Livello di Evidenza Ib*) –

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 recente pubblicazione (*Ajani 2008*¹⁷²), 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 (*Livello di Evidenza Ib*) –

La metanalisi (*Wong 2003*¹⁷³) ha dimostrato come CT/RT sia superiore a sola RT nel carcinoma squamoso inoperabile non metastatico, con determinati criteri di eleggibilità (buon *performance status*, possibilità di completare il programma definito) (*Livello di Evidenza Ia*) –

Una revisione delle metanalisi pubblicate negli ultimi anni conferma come nelle forme non ope-

rabili un trattamento combinato CT/RT esclusivo sia superiore alla sola RT, a fronte di maggiore tossicità (Munro 2004¹⁷⁴) (Livello di Evidenza Ia) –

CT/RT concomitante è inoltre superiore all'approccio sequenziale CT@RT (Araujo 1991¹⁷⁵, Rous- sel 1994¹⁷⁶, Daly 1996¹⁷⁷, Slabber 1998¹⁷⁸) (Livello di Evidenza Ib) –

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 2000¹⁷⁹) così come rimane limitato il numero di pazienti che completano il trattamento (Livello di Evidenza IIb) –

Nella scelta di un trattamento, considerata la sopravvivenza quale *endpoint* primario, devono essere adeguatamente valutati i costi/benefici, con particolare attenzione agli effetti tossici tardivi dei trattamenti stessi (versamenti pleurici, pericardici, polmoniti post-attiniche, esofagiti), tossicità di cui disponiamo pochi dati pubblicati (Ishikura 2003¹⁸⁰, Takahari 2008¹⁸¹) –

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 2008¹⁸²) (Livello di Evidenza III) –

I pochi dati oggi disponibili nel trattamento dei pazienti anziani (>70 anni) indicano fattibile ed efficace un approccio CT/RT nel carcinoma localmente avanzato, malgrado non siano trascurabili per eventi avversi le percentuali di riduzione della dosi di farmaco, la dilazione del trattamento e la sua discontinuazione (Tougeron 2008¹⁸³) –

Il ruolo di RT da sola rimane importante tenuto conto che non tutti i pazienti sono eleggibili per CT/RT –

Raccomandazione. Nei pazienti in buon performance status, un trattamento chemioradioterapico concomitante esclusivo è superiore alla sola radioterapia o ad un approccio chemioradioterapico sequenziale (Grado A). La radioterapia esclusiva trova indicazione come trattamento palliativo nei pazienti in scaduto performance status, non eleggibili per un approccio concomitante o sequenziale (Grado B) –

8.5. TERAPIA NUTRIZIONALE

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

8.5.1. Pazienti in trattamento con chemioradioterapia

a) Supplementazione in corso di trattamento chemioradioterapico

Importante nella gestione della tossicità acuta per prevenire effetti collaterali peggiori e conseguenti interruzioni del trattamento combinato –

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

Nelle esofagiti acute di Grado 1-2 è raccomandabile la somministrazione di antiacidi oltre ad opportune precauzioni quali dieta priva di alimenti irritanti la mucosa (caffè, bevande calde, cibi piccanti, agrumi, prodotti a base di pomodori), alcol e fumo e utilizzo di anestetici topici (lidocaina 2%), protettivi della mucosa (bicarbonato di soda, Vitamina E) sino a una dieta ipercalorica e iperproteica per os e liquidi per somministrazione endovenosa in quantità <24 ore –

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

Ulteriori misure preventive possono riguardare, per infezioni secondarie (ad esempio candidosi), farmaci come Ketoconazolo e similari, Micostatina, Amfotericina B ed Amifostina (Sasse 2006¹⁸⁴) –

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

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

Uno studio (Arnold 1989¹⁸⁵) ha valutato l'effetto di una integrazione nutrizionale con supplementi orali in pazienti con carcinoma testa/collo riportando un aumento significativo della assunzione di proteine (non di energia) senza variazione di peso corporeo nè, ovviamente, di risposta al trattamento e di mortalità (Livello di Evidenza IIa) mentre un altro lavoro (Nayel 1992)

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

Gli studi non randomizzati sono la maggioranza ed hanno utilizzato NE per sonda o per gastrostomia riportando arresto del calo ponderale rispetto al gruppo non trattato che continuava a perdere peso (*Campos 1990*¹⁸⁶, *Fietkau 1991*¹⁸⁷, *Tyldesley 1996*¹⁸⁸, *Lee 1998*¹⁸⁹, *Bozzetti 1998*¹⁹⁰) (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. Nei pazienti con progressivo calo ponderale per condizione di ipofagia, la NE può essere somministrata per migliorare o mantenere lo stato di nutrizione (Grado B) –

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

Il supporto nutrizionale è in grado di prevenire le interruzioni di RT, solo o combinato con CT (*Livello di Evidenza III e Ib*), e di ridurre la frequenza di ospedalizzazione e di sospensione/interruzione del trattamento (*Lees 1997*¹⁹¹, *Odelli 2005*¹⁹², *Nayel 1992*¹⁹³) (*Livello di Evidenza III*) –

Una larga esperienza ha dimostrato safety e praticabilità di PEG che non compromette l'utilizzo dello stomaco per una successiva anastomosi esofagogastrica (*Stockel 2001*¹⁹⁴, *Margolis 2003*¹⁹⁵ –

Non vi sono studi clinici randomizzati di confronto tra nutrizione via PEG e sondino nasogastrico, ma in uno studio retrospettivo gli autori riferiscono che i loro pazienti preferivano PEG al sondino nasogastrico (*Mekhail 2001*¹⁹⁶ –

Uno studio effettuato nei carcinomi testa/collo ha evidenziato che PEG e NE per sonda sono ugualmente efficaci nel mantenere il peso corporeo ma PEG è migliore nel consentire maggior mobilità, cosmesi e qualità di vita (*Lees 1997*) –

Un lavoro recente riporta che una nutrizione per sonda per 3 settimane a domicilio si può accompagnare a problemi psicologici e di socializzazione nel 60 e 25% dei casi rispettivamente (*Roberg 2000*¹⁹⁷) (*Livello di Evidenza III*) –

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

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

ANI comprende, oltre alla somministrazione di supplementi orali, una attività capillare, personalizzata e intensiva di *counselling* dietetico (con o senza supplementazioni), monitoraggio alimentare e nutrizionale per potenziare l'assunzione appropriata di alimenti (*Wasa 1983*¹⁹⁸) –

Due studi randomizzati (*Isening 2004*¹⁹⁹, *Ravasco 2005*²⁰⁰) hanno dimostrato che pazienti sottoposti a questo approccio intensivo presentavano minor calo ponderale durante RT, miglior stato di nutrizione e miglior qualità di vita; non solo l'introito proteico-energetico era più alto, ma si manteneva tale a 3 mesi dal completamento di RT parallelamente a miglior qualità di vita e minor tossicità iatrogena (anoressia, mucosite, nausea e vomito, xerostomia, disgeusia) (*Livello di Evidenza Ib*) –

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

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

8.5.2. Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) perioperatoria

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

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

Il solo effetto significativo di NPT è stato riportato in uno studio che ha visto, nel gruppo trattato, una diminuzione di infezione della ferita (*Heatley 1979*²⁰¹) (*Livello di Evidenza Ib*) –

La numerosità dei casi in questi studi è assai modesta e diminuisce ulteriormente dopo stratificazione in classi nutrizionali –

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

8.5.3. Pazienti chirurgici sottoposti a Nutrizione Enterale (NE) perioperatoria

Trial clinici randomizzati su NE perioperatoria (*Roberg 2000*²⁰², *Senft 1993*²⁰³, *Page 2002*²⁰⁴)

hanno dimostrato aumentata assunzione di nutrienti (*Livello di Evidenza Ib*), aumento dei leucociti, senza variazioni della transferrinemia, della PCR e dei linfociti CD3 positivi (*Van Bokhorst-de Van Der Schueren 2001*²⁰⁵) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Clinicamente, non si è osservata riduzione né di durata della degenza; tuttavia due studi hanno riportato un miglioramento della funzionalità muscolare e della qualità di vita –

Se si confrontano NPT ed NE non si osserva differenza nelle complicanze (*Lim 1981*²⁰⁶), ma una minor durata della degenza nei pazienti in NE (*Aiko 2001*²⁰⁷) (*Livelli di Evidenza Ib*) –

Raccomandazione. NE perioperatoria sembra presentare vantaggi marginali o “subclinici” rispetto ad assenza di supporto enterale. I vantaggi possono diventare sostanziali in pazienti particolarmente a rischio o complicati e fanno sì che NE sia un presidio da prendere in considerazione (Grado B) –

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

Pochi studi randomizzati: NPT è più efficace di NE nel mantenere/promuovere un miglior bilancio di azoto, un adeguato livello plasmatico di aminoacidi ed un aumento di peso corporeo (*Lim 1981*²⁰⁸, *Burt 1983*²⁰⁹, *Pearlstone 1995*²¹⁰) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Burt non ha osservato differenze tra NPT ed NE per quanto attiene sintesi, catabolismo e flusso totale corporeo ed il supporto nutrizionale tendeva a portare ad una situazione di equilibrio diminuendo la quota di azoto di provenienza endogena che entrava nel pool metabolico –

Negli studi randomizzati citati, NPT e NE hanno dato risultati sovrapponibili su assunzione totale di energia e di proteine, su variazione di albuminemia e transferrinemia e del peso corporeo –

NE si associava tuttavia a valori inferiori di PCR (*Aiko 2001*²¹¹) –

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

8.6. CURE PALLIATIVE

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

In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l’estensione murale, transmurale ed extramurale della lesione (*Wehrmann 2002*²¹²) –

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

Ampio 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, alla PEG; la dilazione 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*²¹³, *Lundell 1989*²¹⁴) (*Livello di Evidenza IV*) –

Raccomandazione. L’uso della sola dilatazione esofagea dovrebbe essere evitato (Grado D) –

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 maggiormente a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale, migliori risultati nelle recidive piccole e soprattutto se localizzate al terzo medio dell’esofago (*Burke 1996*²¹⁵) (*Livello di Evidenza III*) –

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*²¹⁶) (*Livello di Evidenza Ib*) –

L’ablazione con laserterapia non fornisce l’immediatezza dell’alimentazione e palliazione della disfagia: sono necessarie almeno 2 o 3 sedute e il miglioramento è previsto nei mesi successivi e non in tempi immediati –

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*²¹⁷) –

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 (*Yano 2005*²¹⁸) (*Livello di Evidenza III*) –

È attualmente in fase di valutazione nelle displasie ad alto grado in esofago di Barrett (*Overholt 2007*²¹⁹) (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. Trattamento laser, ablazione con APC e terapia fotodinamica dovrebbero essere impiegate per il controllo iniziale dei sintomi ostruttivi da lesioni neoplastiche esofagee endoluminali (Grado B) – Il loro utilizzo trova indicazione anche nei casi di crescita tumorale dopo posizionamento di stent (Little 2003²²⁰) (*Grado B*) –

Protesi

Il mezzo più idoneo e immediato per migliorare il sintomo disfagia (*Lowe 2004*²²¹) –

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

Indicazioni principali: lesioni stenosanti vegetanti e infiltranti dell'esofago toracico e cardiale, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (*Segalin 1997*²²²) (*Ross 2007*²²³) (*Livello di Evidenza III*) –

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 cardiale con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (RT) (*Sumiyoshi 2003*²²⁴) –

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* –

Raccomandazione. Quando possibile, la protesi esofagea autoespansibile è in grado di consentire un buon rapporto costo/beneficio permettendo la ripresa della alimentazione per via orale (Grado A). Nelle forme vegetanti, le terapie palliative per via endoscopica possono consentire un rapido miglioramento della disfagia (Grado A) –

PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)

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

Riresezione chirurgica

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

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

Radioterapia e Chemioterapia palliative

RT da sola, sia a fasci esterni che brachiterapia endoluminale (BRT), ha effetti di palliazione sul

sintomo (disfagia, odinofagia) nel 60-70% dei pazienti e una durata di risposta ~ 6 mesi (*Turrisi 2002* ²²⁵) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Uno studio (*Homs 2004* ²²⁶) ha 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 consenta 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 (*Livello di Evidenza Ib*) –

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)

Non è ancora definito se BRT sia in grado di fornire un beneficio addizionale a RT o terapia combinata CT/RT (*Gaspar 1997* ²²⁷) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Raccomandazione. Un vantaggio più duraturo sul sintomo disfagia può essere raggiunto, in casi selezionati, con brachiterapia endouminale (Grado B) –

Mediante CT/RT con intento palliativo, nei pazienti non operati chirurgicamente, il miglioramento della sintomatologia si può ottenere nel 70-75% dei pazienti, con elevate risposte obiettive; oltre 50% dei casi non ricompare disfagia (*NCCN 2009* ²²⁸) e i risultati in sopravvivenza sono significativamente superiori al solo posizionamento di protesi esofagea (*Wong 2008* ²²⁹) –

Uno studio recente (*Crehange 2007* ²³⁰) 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) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Mancano dati consistenti con sola CT nelle recidive locali –

Con sola CT, considerando un numero di risposte ~ 30-40%, la riduzione della disfagia può essere ~ 80% con tempo a progressione ~ 4 mesi (*Livello di Evidenza IV*) –

Raccomandazione. Nella scelta del trattamento endoscopico palliativo migliore, 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 (Grado A). L'indicazione a trattamento endoscopico palliativo deve nascere da uno stretto lavoro di *equipe* nell'ambito di un approccio multidisciplinare al trattamento del carcinoma dell'esofago (Grado A) –

8.7. CHEMIOTERAPIA NELLA MALATTIA METASTATICA

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

Non è ben definito se esistano differenze tra le due varianti istologiche principali in merito alla risposta obiettiva (OR) ad un trattamento CT: una recente analisi (*Chau 2007* ²³¹) (1680 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 OR e sopravvivenza mediana (*Livello di Evidenza IIa*) –

Una revisione sistematica condotta da Cochrane Collaboration (*Homs 2006* ²³²) 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* (2 trial), il numero limitato di pazienti eleggibili (42 pazienti) ed i trattamenti CT sub-ottimali presi in esame non permettono di trarre considerazioni conclusive, confermando l'assoluta necessità a sviluppare studi di fase III di adeguata potenza statistica corredati da una valutazione della qualità di vita dei pazienti (ad es. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18) –

8.7.1. Monochemioterapia

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

Docetaxel (*Muro 2004*²³³, *Albertsson 2007*²³⁴), paclitaxel (*Kelsen 1994*²³⁵, *Ilson 2007*²³⁶), cis-platino (*Leichman 1991*²³⁷), irinotecan (*Muhr-Wilkenshoff 2003*²³⁸) ed etoposide in monoterapia si equivalgono: risposte obiettive ~ 20-25% e sopravvivenza ~ 8-10 mesi (*Livello di Evidenza IIa*) – In merito agli inibitori di topo isomerasi-1, irinotecan sembra dimostrare attività in pazienti pretrattati con cisplatino (*Burkart 2007*²³⁹) (*Livello di Evidenza IIb*) anche se l'utilizzo più recente è il suo inserimento in schemi di polichemioterapia –

Risposte ≤20% si ottengono con somministrazione in monoterapia di fluorouracile, bleomicina, vindesina e vinorelbina; quest'ultima consente nell'istituto squamoso risultati equivalenti in pazienti pretrattati e non pretrattati (*Conroy 1996*²⁴⁰) (*Livello di Evidenza IIa*), mantenendo anche nell'adenocarcinoma gastroesofageo un ottimo profilo di tollerabilità ma denunciando una bassa attività antitumorale (*Kulke 2006*²⁴¹) (*Livello di Evidenza IIb*) –

Nel trattamento dei carcinomi gastroesofagei, capecitabina (*Ajani 2006*²⁴², *Saif 2008*²⁴³) è una possibile alternativa al fluorouracile con il vantaggio di una significativa riduzione dei rischi di complicanze tossiche (*Livello di Evidenza Ia*) –

Non sono segnalati studi con risposte consistenti per gemcitabina (*Sandler 2000*²⁴⁴), carboplatino e topotecan (*Macdonald 2000*²⁴⁵) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Raccomandazione. Nella malattia metastatica, il trattamento monochemioterapico può rappresentare una possibile opzione terapeutica nei pazienti non in grado di tollerare un programma di polichemioterapia (Grado B) –

8.7.2. Polichemioterapia

Doppiette a base di cis-platino: l'associazione cisplatino e fluorouracile è la più investigata e maggiormente impiegata, e permette OR in un range ~ 20-50% (*Ajani 1994*²⁴⁶); in tutti gli studi OR ~ 35-45% e sopravvivenza ~ 10 mesi indipendentemente dalla combinazione impiegata, senza differenze tra forme squamose e adenocarcinoma (*Conroy 2002*²⁴⁷, *Ajani 2002*²⁴⁸, *Lee 2008*²⁴⁹) (*Livello di Evidenza Ib e IIa*) –

Triplette a base di cis-platino (3°farmaco quasi sempre fluorouracile): OR ~ 35-45% e sopravvivenza ~ 10-15 mesi (*Polee 2001*²⁵⁰, *Lorenzen 2007*²⁵¹) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Doppiette contenenti taxani: l'aggiunta di docetaxel a cis-platino o fluoropirimidine permette OR ~ 20-45%, sia in schedula settimanale che trisettimanale, e sopravvivenze ~ 8-10 mesi (*Lordick 2003*²⁵², *Giordano 2006*²⁵³, *Kim 2008*²⁵⁴) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Analoghi risultati con paclitaxel per lo più associato a cis-platino o carboplatino (*Ilson 2000*²⁵⁵, *El-Rayes 2004*²⁵⁶) (*Livello di Evidenza IIa*) –

Irinotecan in associazione a fluoropirimidine sembra attivo in prima linea nell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con efficacia complessivamente non inferiore a cisplatino e fluorouracile, prospettando un suo impiego in pazienti con controindicazioni all'uso di cisplatino (*Dank 2008*²⁵⁷) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Oxaliplatino in associazione a fluorouracile e RT (*Khushalani 2002*²⁵⁸) ha mostrato elevate percentuali di risposta e incoraggianti sopravvivenze, ma nel lavoro non sono stati separati pazienti metastatici da quelli con malattia più limitata (*Livello di Evidenza IIa*) –

Lo studio NCCTG (*Jatoi 2006*²⁵⁹) 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 (*Livello di Evidenza IIa*) –

Nei carcinomi gastroesofagei, lo studio REAL-2 (*Cunningham 2008*²⁶⁰) ha valutato l'efficacia di capecitabina vs fluorouracile e di oxaliplatino vs cisplatino mediante disegno a 4 bracci (1002 pazienti): un primo con ECF classico, un secondo con sostituzione di cisplatino con oxaliplatino (EOF), un terzo e quarto con sostituzione di fluorouracile con capecitabina (ECX e EOX): tra capecitabina e fluorouracile non sono state riscontrate differenze in termini di tossicità, risposte e sopravvivenza; oxaliplatino ha mostrato un differente profilo di tossicità in comparazione a cisplatino, con percentuali di risposta simili, e tra i bracci di randomizzazione si è evidenziato un vantaggio di EOX vs ECF in termini di risposte e sopravvivenza a 1 anno (46.8% vs 37.7%) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Un recente studio del gruppo tedesco AIO (*Al-Batran 2008*²⁶¹) 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) (*Livello di Evidenza Ib*) –

Polichemioterapia sembra offrire maggiori OR rispetto a monochemioterapia, percentuali di risposte cliniche complete marginali e sopravvivenza mediana sovrapponibile a monochemioterapia – Non vi sono dati sufficienti che supportino l'impiego routinario di una chemioterapia di seconda linea –

A tal proposito, Washington University ha condotto una revisione dei propri dati confermando il modesto e breve beneficio di un trattamento di 2^a linea (principalmente monoterapie o doppiette): tempo alla progressione ~ 3.3 mesi, sopravvivenza mediana 7.0 mesi, ribadendo la necessità che i pazienti vengano arruolati in studi clinici (*Martin 2008*²⁶²) (*Livello di Evidenza III*) –

Raccomandazione. Nei pazienti con malattia metastatica, in buon performance status, il trattamento chemioterapico rappresenta l'opzione standard (Grado A). La combinazione ciplatino e fluorouracile rimane lo schema terapeutico di riferimento per entrambi gli istotipi squamoso e adenocarcinoma dell'esofago (Grado A). Taxani (paclitaxel, docetaxel), vinorelbina (carcinoma squamoso), irinotecan, capecitabina (in sostituzione al fluorouracile) variamente combinati a cisplatino o ai suoi analoghi, sono ad oggi le alternative più efficaci e con miglior profilo di tollerabilità (Grado B) –

BIBLIOGRAFIA

1. Bonavina L, Luporini AGL, Zucali R: "Verso le Linee Guida nel Trattamento dei Tumori dell'Esophago". Ed. EDRA, 2007
2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al: "Evidence-based medicine". 2nd edition; Ed. Churchill Livingstone, 2000
3. 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
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: "Cancer Statistics, 2008". CA Cancer J Clin 2008; 58 (2): 71-96
5. National Cancer Institute of Canada. Cancer Statistics 2001
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. Blot WJ: "Alcohol and cancer". Cancer Res 1992; 52: 2119s-2123s
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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): e 325
12. 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
13. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al: "Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus". Br J Surg 1996; 83: 1174
14. Peracchia A, Segalin A, Bardini R, et al: "Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment". Hepatogastroenterology 1991; 38: 514-516
15. Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR: "Does achalasia predispose to cancer of the esophagus?". Chest 1992; 102: 1013
16. Spechler SJ: "Clinical Practice. Barrett's Esophagus". N Engl J Med 2002; 346: 836
17. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al: "Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review". Gastroenterology 2002; 122: 26
18. 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
19. 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
20. Cen P, Ajani JA, Correa AM, et al: "Adenocarcinoma of the lower esophagus with Barrett's or without Barrett's: differences in patients survival after preoperative chemoradiation". J Clin Oncol 2008; 26 (20): abstr 4524
 21. WHO (2004), International Classification of Diseases, 10th revision, 2nd edition, WHO press
 22. Haggitt RC: "Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma". Hum Pathol 1994; 25:982
 23. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al: "Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction" Lancet 1994; 344 (8936): 1533-6
 24. Rosen N: "The molecular basis of cellular transformation: implication for esophageal carcinogenesis".Semin Oncol 1994; 21: 416-424
 25. Gupta AK, Beg MS, Komrojki R, et al: "Esophageal cancer at the VA: does histology matter?". Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 (S18): 15069
 26. 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
 27. Lightdale CJ: "Diagnosis of esophagogastric tumors". Endoscopy 1996; 28: 22-26
 28. 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
 29. Lightdale C: "Stage for esophageal cancer I: endoscopic ultrasonography". Semin Oncol 1994; 21: 438-446
 30. 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
 31. Faigel DO. Am Soc Clin Oncol Annual Meeting 2007; Educational Book
 32. 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
 33. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al: "Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma". Radiology 1983; 146: 433
 34. 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
 35. Wong R, Malthaner R: "Esophageal cancer: a systematic review". Curr Probl Cancer 2000; 24 (6): 297-373
 36. 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
 37. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al: "Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy". Br J Cancer 1998, 78: 521
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al: "Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer". Ann Thorac Surg 1997; 64: 765
 47. 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
 48. 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
 49. Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, et al: "The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer". Acta Chem Scand 1982; 148: 363
 50. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al eds: "AJCC Cancer Staging Manual". 6th ed NewYork; Springer-Verlag, 2002
 51. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al: "American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma". J Clin Oncol 2007; 25 (5): 507-12

52. Mariette C, Piessen G, Briez N, et al: "The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemotherapy or lymphadenectomy extent". *Ann Surg* 2008; 247 (2): 365-71
53. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al: "Prognostic significance of the number of lymph node metastases in esophageal cancer". *J Am Coll Surg* 2008; 206 (2): 239-46
54. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al: "Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma". *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31
55. Peracchia A, Bonavina L: "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction". Ed. EDRA, Milano, 2000
56. Fox M, Forgacs I: "Gastro-oesophageal reflux disease". *BMJ* 2006; 332 (7533): 88-93
57. Michalak J, Bansal A, Sharma P: "Screening and surveillance of Barrett's esophagus". *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11 (3): 195-201
58. 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
59. Kirby J: "Quality of life after oesophagectomy: the patients' perspective". *Dis Esoph* 1999; 12: 168-171
60. Bonavina L, Bona D, Binyom P, Peracchia A: "A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma". *J Surg Res* 2004; 117: 52-57
61. Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700
62. Baisi A, Bonavina L, Peracchia A: "Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus". *Arch Surg* 1999; 132: 140-143
63. Siewert JR, Fink U, Beckurts KT, et al: "Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus". *Ann Oncol* 1994; 5 (3): 1-7
64. Hermanek P: "pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance". *World J Surg* 1995; 19: 184-190
65. Ellis FH: "Standard resection for cancer of the esophagus and cardia". *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 279-294
66. Bonavina L, Incarbone R, Bona D, Peracchia A: "Esophagectomy via laparoscopy and transmediastinal endodissection". *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2004; 14: 13-16
67. DeMeester T: "Esophageal carcinoma: current controversies". *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 217-233
68. Peracchia A, Rosati R, Bonavina L, et al: "Recent advances in disease of esophagus". Monduzzi Ed, Bologna 1995
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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
75. Peracchia A, Bonavina L, Ruol A, Stein H: "Esophageal cancer: a European perspective". *Recent Results in Cancer Research* 2000; vol. 155: 119-122
76. Lerut T, Coosemans W, Dekker G, et al: "Surgical techniques". *J Surg Oncol* 2005 Dec; 92 (3): 218-29
77. 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
78. 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
79. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al: "Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer". *Cancer* 2008; 112 (6): 1239-46
80. 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
81. Luketich JD, Meehan M, Nguyen NT, et al: "Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer". *Surg Endosc* 2000; 4: 700
82. 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
83. Ell C, May A, Pech O, et al: "Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)". *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3-10
84. 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
85. 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
86. Law S, Wong J: "Use of minimally invasive oesophagectomy for cancer of the oesophagus". *Lancet Oncol* 2002; 3: 215

87. 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
88. 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
89. Ku GY, Ilson DH: "Preoperative therapy in esophageal cancer". *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6 (5): 371-9
90. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D: "Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001556. DOI: 10.1002/14651858.CD001556.pub2
91. Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al: "Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction". *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22: 437-41
92. 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
93. 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
94. 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
95. Allum WH, Fogarty PJ, Stenning SP, et al: "Long term results of the MRC OEO2 randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in resectable esophageal cancer". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 9
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, et al: "Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus". *J Thorac Oncol* 2007; 2 (12): 1117-23
103. 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. Fiorica F et al: "Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis". *Gut* 2004; 53 (7): 925-930
109. Munro AJ: "Oesophageal cancer: a view over overviews". *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
110. 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
111. 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
112. 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
113. Cen P, Ajani JA, Correa AM, et al: "Adenocarcinoma of the lower esophagus with Barrett's or without Barrett's: differences in patients survival after preoperative chemoradiation". *ASCO Annual Meeting*. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 4524
114. 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
115. 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
116. 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
117. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al: "Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal

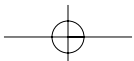
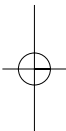
- cancer patients: the SEER-Medicare Cohort". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (2): 482-9
118. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, et al: "Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial". *Cancer* 2003; 9 (4): 251-260
 119. Ilson DH: "Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer". *Oncology* 2004; 18 (14): 22-25
 120. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al: "Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02)". *Ann Oncol* 2009 May 22 (Epub ahead of print)
 121. Ilson DH: "Cancer of the gastroesophageal junction: current therapy options". *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7 (5): 410-423
 122. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al: "Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma". *Cancer* 2001; 91 (11): 2165-2174
 123. 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
 124. 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
 125. 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
 126. Brock M, Taylor J, Meguid R, et al: "Esophageal cancer survival after neoadjuvant chemoradiation and surgery". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstr 105
 127. 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
 128. 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
 129. 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
 130. 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
 131. 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
 132. 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
 133. 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
 134. 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
 135. 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
 136. 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
 137. Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, et al: "Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy". *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55 (11): 461-4
 138. 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
 139. 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
 140. 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
 141. 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
 142. 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
 143. 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

144. 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
145. Berger B, Belka C: "Evidence-based radiation oncology: oesophagus". *Rad & Oncol* 2009; 92: 276-290
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. 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
151. 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
152. Ku GY, Ilson DH: "Esophageal cancer: adjuvant therapy". *Cancer J* 2007 May-Jun; 13 (3): 162-7
153. Poulliquen 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
154. 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
155. 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
156. 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
157. 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
158. 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
159. 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
160. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al: "Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial". *Eur J Surg Oncol* 2003 Sep; 29 (7): 580-7
161. Liu HC, Hung SK, Huang CJ, et al: "Esophagectomy for locally advanced esophageal cancer, followed by chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy". *World J Gastroenterol* 2005, 11: 5367-72
162. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al: "Phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for poor-prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction (GEJ)". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 15519
163. Macdonald J.S. et al: "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction". *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730
164. 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
165. 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
166. Hancock SL, Glatstein E: "Radiation therapy of esophageal cancer". *Semin Oncol* 1984; 11:144
167. 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
168. 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
169. 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
170. 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
171. 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
172. 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
173. 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

174. Munro AJ: "Oesophageal cancer: a view over overviews". *The Lancet* 2004; 364 (9434): 566-568
175. 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
176. Roussel A, Haegele P, Paillot B: "Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer". *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 199
177. Daly JM, Karnel LH, Menck HR: "National Cancer Data Base Report on esophageal carcinoma". *Cancer* 1996; 78: 1820-8
178. 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
179. 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
180. 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
181. 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
182. 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
183. 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
184. Sasse AD: "Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (3)
185. Arnold C and Richter MP: "The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (6): 1595-1599
186. Campos AC, Butters M, Meguid MM: "Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients". *Head & Neck* 1990; 137-42
187. Fietkau R, Iro H, Sailer O, Sauer R: "Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer". *Recent Results in Cancer Research* 1991; 269-82
188. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, et al: "The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy". *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1996; 1205-9
189. Lee JH, Machtay M, Unger LO, et al: "Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck". *Arch.Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 871-5
190. 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
191. Lees J: "Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study". *European Journal of Cancer Care* 1997: 45-9
192. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al: "Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer". *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 639-645
193. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S: "Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation". *Nutrition* 1992; 13-8
194. Stockeld D, Fagerberg J, Gransstrom L, et al: "Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition in patients with oesophageal cancer". *Eur J Surg* 2001; 167: 839-844
195. Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD, et al: "Percutaneous endoscopic gastrostomy before multidisciplinary therapy in patients with oesophageal cancer". *Ann Thor Surg* 2003; 76: 1694-1698
196. Mekhail TM, Adestein DJ, Rybicki LA, et al: "Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma". *Cancer* 2001; 1785-90
197. Roberge C., Tran M., Massoud C, et al: "Quality of life and home enteral tube feeding: a French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer". *Br J Cancer* 2000; 82 (2): 263-269
198. WASA M: "Nutritional assessment of patients with esophageal cancer. Nutritional assessment index (NAI) to estimate nutritional conditions in pre-and postoperative period". *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983; 84: 1031
199. Isenring EA, Capra S, Bauer JD: "Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area". *Br J Cancer*. 2004 Aug 2; 91 (3): 447-52
200. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, 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 (8): 659-68
201. Heatley RV, Williams RHP, Lewis MH: "Preoperative intravenous feeding. A controlled trial". *Postgrad Med J* 1979; 55: 541
202. Roberge C, Tran M, Massoud C, et al: "Quality of life and home enteral tube feeding: a French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer". *Br J Cancer* 2000; 82 (2): 263-269
203. Senft M, Fietkau R, Iro H, Sailer D and Sauer R: "The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients". *Support Care Cancer* 1993; 1 (5): 272-275
204. Page RD, Oo AY, Russell GN and Pennefather SH: "Intravenous hydration naso-jejunal enteral feeding after esophagectomy: a randomised study". *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22 (5): 666-672

205. Van Bokhorst-De Van Der Schueren MAE, Quak JJ, Von Blomberg-Van Der Flier BME, 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
206. Lim STK, Choa G, Lam KH, et al: "Total parenteral nutrition versus gastrostomy in the perioperative preparation of patients with carcinoma of the esophagus". *Br J Surg* 1981; 68-69
207. Aiko S, Yoshizumi Y, Sugoira Y, et al: "Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery". *Surg Today* 2001; 31 (11): 971-978
208. Lim STK, Choa G, Lam KH, et al: "Total parenteral nutrition versus gastrostomy in the perioperative preparation of patients with carcinoma of the esophagus". *Br J Surg* 1981; 68-69
209. Burt ME, Stein TP, Brennan MF: "A controlled, randomized trial evaluating the effects of enteral and parenteral nutrition on protein metabolism in cancer bearing man". *J Surg Res* 1983; 34: 303
210. Pearlstone DB, Lee JI, Alexander RH, et al: "Effect of Enteral and parenteral nutrition on amino acid levels in cancer patients". *J P E N* 1985; 3: 204-208
211. Aiko S, Yoshizumi Y, Sugoira Y, et al: "Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery". *Surg Today* 2001; 31 (11): 971-978
212. Wehrmann U, Saeger HD: "Chirurgische Nachuntersuchung und Endoskopie". *Chirurg* 2002; 73: 23-31
213. Moses FM, Peura DA, Wong RK, et al: "Palliative dilation of esophageal carcinoma". *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 61
214. 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
215. Burke MJ, et al: "Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death". *Gastrointest Endosc* 1996; 43 (1): 29-32
216. 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
217. Akhtar K, Byrne JP, Banciewicz J, Attwood SE: "Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach". *Surg Endosc*. 2000, 14: 1127-30
218. 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
219. 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
220. 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
221. Lowe AS, Sheridan MB: "Esophageal stenting". *Seminars in Interventional Radiology*. 2004, 21: 157-166
222. Segalin A, Bonavina L, Carazzone A, et al: "Improving results of esophageal stenting: a study on 160 consecutive unselected patients". *Endoscopy* 1997; 29: 701
223. 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
224. 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
225. 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
226. 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
227. 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
228. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009
229. 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
230. 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 Fé233". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4531
231. 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
232. 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
233. 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
234. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al: "Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer". *Med Oncol* 2007; 24 (4): 407-12
235. Kelsen D, Ajani J, Ilson D, et al: "A phase II trial of paclitaxel (Taxol) in advanced esophageal cancer: preliminary re-

- port". *Semin Oncol.* 1994 Oct; 21 (5 Suppl 8): 44-8
236. 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
 237. Leichman L, Berry BT: "Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer". *Semin Oncol* 1991; 18: 64-72
 238. 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
 239. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, et al. "A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer". *Anticancer Res* 2007; 27 (4C): 2845-8
 240. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al: "Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma". *European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol* 1996; 14: 164
 241. 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
 242. Ajani JA: "Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers". *Cancer* 2006; 107 (2): 221-231
 243. 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
 244. Sandler AB, Kindler HL, Einhorn LH, et al: "Phase II trial of gemcitabine in patients with previously untreated metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction". *Ann Oncol* 2000; 11: 1161
 245. Macdonald JS, Jacobson JL, Ketchel SJ, et al: "A phase II trial of topotecan in esophageal carcinoma: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9339)". *Invest New Drugs* 2000; 18: 199
 246. Ajani JA: "Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary". *Semin Oncol* 1994; 21: 474-482
 247. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al: "Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: response, toxicity, quality of life and survival". *Ann Oncol* 2002; 13: 721
 248. 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
 249. 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
 250. Polee MB, Kok TC, Siersema PD, et al: "Phase II study of the combination cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus". *Anticancer Drugs* 2001; 12: 513
 251. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al: "Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial". *Ann Oncol* 2007; 18 (10): 1673-9
 252. Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al: "Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory esophageal cancer". *Br J Cancer* 2003; 89: 630
 253. 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
 254. 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
 255. 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
 256. 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
 257. Dank M, Zalupski J, Barone C, et al: "Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction". *Ann Oncol* 2008; 19 (8): 1450-7
 258. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al: "Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer". *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15; 20 (12): 2844-50
 259. 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
 260. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer". *N Engl J Med* 2008; 358 (1): 36-46
 261. 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
 262. Martin MG, Wang-Gillam A, Waqar MA, et al: "Second-line systemic therapy for esophageal cancer". *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): abstr 15623



Gianluigi d'Orsi. 40 likes. Sports Event. See more of Gianluigi d'Orsi on Facebook. Log In. or. Create New Account. See more of Gianluigi d'Orsi on Facebook. Log In. Forgot account? Pubblicazioni di Antonella Luporini. Ricercatrice a tempo determinato tipo a) (junior) presso Dipartimento di Lingue, Letterature e Culture Moderne "LILEC". Luporini, A. (2019) Corpus-assisted Systemic Socio-Semantic Stylistics: Exploring 'white' and 'red' in Jean Rhys' Wide Sargasso Sea. *L'analisi linguistica e letteraria* XXVII (1), 5-28. Open access publication available here: <http://www.analisilinguisticaeletteraria.eu/fascicolo-1-2019/>. - Luporini, A. (2019) Metaphor in times of economic change.