



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici

CARLO CASTORO, VANNA CHIARION SILENI

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELL'ESOFAGO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

VITTORIO BAGGIO, ROMEO BARDINI, GIORGIO BATTAGLIA, PIERPAOLO BETTETO, PAOLO BOCUS, NADIA CARDARELLI, CARLO CASTORO, ANNARITA CERVINO, VANNA CHIARION SILENI, LUIGI CORTI, GIOVANNI de MANZONI, MATTEO FASSAN, UGO FEDELI, ALESSANDRO GAVA, SIMONE GIACOPUZZI, SARA LONARDI, RICCARDO MANFREDI, MARINELLA MENEGAZZO, MARIATERESA NARDI, FELICE PASINI, MASSIMO RUGGE, ALBERTO RUOL, GIAMPIETRO STEFANI, LUCA TONDULLI, LEONARDO TRENTIN



ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: CASTORO Carlo, CHIARION SILENI Vanna

BAGGIO VITTORIO	Dirigente medico, UOC Radioterapia Ospedale Ca' Foncello - Treviso
BARDINI ROMEO	Direttore UOC Chirurgia Generale Azienda Ospedaliera Padova
BATTAGLIA GIORGIO	Responsabile Endoscopia Diagnostica e Operativa - Casa di Cura Abano Terme (Padova)
BETTETO PIERPAOLO	Rappresentante Associazione di Volontariato per il Triveneto F.A.V.O. - Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia ONLUS
BOCUS PAOLO	Direttore UOC Gastroenterologia ed Ecoendoscopia Digestiva - Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria - Negrar (VR)
CARDARELLI NADIA	Dirigente medico - Oncologia medica ULSS 6 Vicenza
CASTORO CARLO	Direttore UOC Chirurgia dell'Esophago e delle vie digestive - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
CERVINO ANNARITA	Medico nucleare - UOC Radioterapia e Medicina Nucleare - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
CHIARION SILENI VANNA	Responsabile SSD Oncologia del Melanoma e dell'Esophago - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
CORTI LUIGI	Direttore UOC Radioterapia e Medicina Nucleare - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
de MANZONI GIOVANNI	Direttore UOC Chirurgia generale ed esofago-stomaco - Università degli Studi di Verona
FASSAN MATTEO	Ricercatore Universitario - Anatomia Patologica - Università degli Studi di Padova
FEDELI UGO	Dirigente medico - Sistema Epidemiologico Regionale - Regione del Veneto - Padova
GAVA ALESSANDRO	Direttore UOC Radioterapia Ospedale Ca' Foncello - Treviso
GIACOPUZZI SIMONE	UOC Chirurgia generale ed esofago-stomaco - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
LONARDI SARA	Dirigente medico - UOC Oncologia Medica 1 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
MANFREDI RICCARDO	Professore - Istituto di Radiologia - Policlinico Borgo Roma - Azienda Ospedaliera Universitaria Verona
MENEGAZZO MARINELLA	Dirigente medico, UOC Multidisciplinare di Day Surgery, Azienda Ospedaliera Padova
NARDI MARIATERESA	Responsabile Ambulatorio Nutrizione - Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova
PASINI FELICE	Direttore SOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 18 Rovigo
RUGGE MASSIMO	Direttore Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera/Università degli Studi di Padova
RUOL ALBERTO	Responsabile UOS di Chirurgia delle prime vie digestive - Clinica Chirurgica 3 - Azienda Ospedaliera-Università di Padova
STEFANI GIAMPIETRO	Medico di Medicina Generale (FIMMG) - ULSS 5 Alto Vicentino
TONDULLI LUCA	Dirigente medico - UOC Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
TRENTIN LEONARDO	Direttore UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative - Istituto Oncologico Veneto IRCCS

Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco

Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto

Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/>

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI

La realizzazione del documento è il risultato di un processo decisionale basato su modelli di consenso articolati su due livelli.

Il primo è costituito dal sopraccitato “Gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore dell’esofago e della giunzione esofago-gastrica”, il secondo livello di consenso è stato conseguito con la condivisione del PDTA all’interno del convegno **PROPOSTA DI PDTA DI RIFERIMENTO DEL CARCINOMA DELL'ESOFAGO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA** ” tenutosi a Padova il 3 febbraio 2016.

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità.

Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali.

I documenti a cui si fa riferimento sono i seguenti :

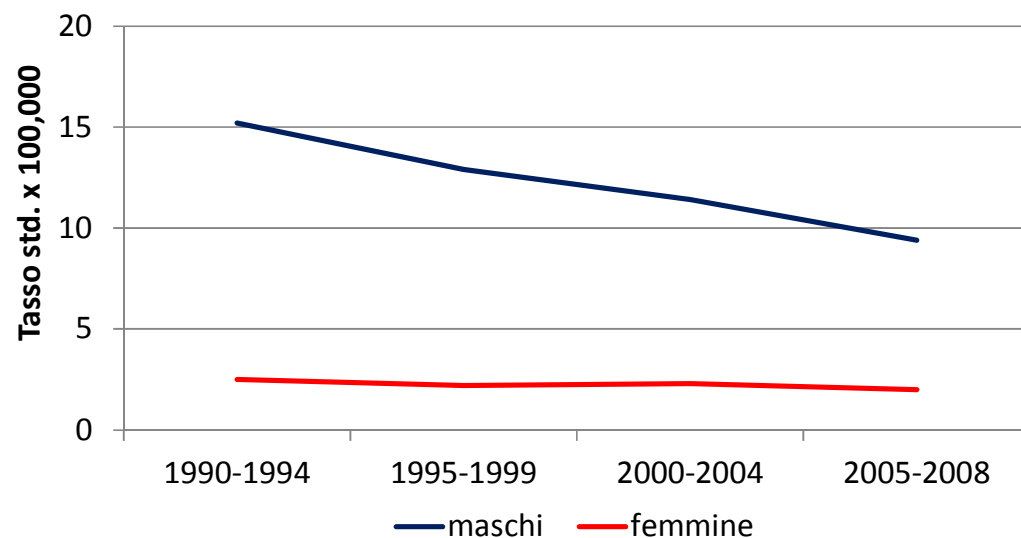
- Linee guida Esofago dell’Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2016 www.aiom.it
- Linee guida dell’European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 www.esmo.org
- Linee guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016-Versione 1 www.nccn.org
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) – Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013
- Linee guida dell’ Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM “Follow-up” AIOM 2014; www.aiom.it
- Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016
- I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013 e documento intersocietario AIOM-SICP 2015 www.aiom.it
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica – AIRO, 2016. www.radioterapiaitalia.it
- I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2016 www.registri-tumori.it

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELL'ESOFAGO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

A livello globale, dei due principali tipi istologici di tumore dell'esofago, l'adenocarcinoma risulta ormai il più rappresentato in Nord-America, Oceania, e Nord Europa, mentre il carcinoma squamocellulare prevale nei paesi asiatici ed africani, ma anche in Sud-America e nell'Europa meridionale [Arnold 2015]. A livello europeo, le proiezioni al 2015 evidenziano una riduzione della mortalità per tumore dell'esofago negli uomini, particolarmente marcata in alcuni paesi come l'Italia [Castro 2014]. In Italia i dati dei Registri Tumori confermano trend in riduzione per mortalità ed incidenza negli uomini, e stabili nelle donne; l'incidenza risulta molto maggiore al Nord che al Centro-Sud [AIRTUM 2009].

Secondo i dati del registro Tumori del Veneto (<https://www.registrotumoriveneto.it/>), il tasso standardizzato di incidenza (popolazione standard europea) è in forte calo: dal periodo 1990-1994 al 2005-2008 l'incidenza è diminuita dal 13.2 al 7.4 x100,000 negli uomini, dal 2.0 all'1.6 nelle donne. Considerando anche i tumori del cardias, l'incidenza è diminuita dal 15.2 al 9.4 negli uomini, dal 2.5 al 2.0 nelle donne; la riduzione annua è risultata del 3.1% e dell'1.8% nei due sessi, rispettivamente. Nell'ambito regionale, i tassi più elevati si osservano nell'ULSS 2 di Feltre. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi di un tumore dell'esofago nel Veneto è stimata pari al 15%.

Figura 1. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione standard europea (x 100,000), esofago + cardias. Dati RTV 1990-2008



Anche i tassi standardizzati di mortalità nel Veneto mostrano un trend di lungo periodo in riduzione (<http://www.ser-veneto.it>). Il numero assoluto di decessi a livello regionale si è attestato nel periodo 2010-2015 attorno ai 250/anno, che salgono a 290-300 considerando anche i tumori che nella scheda ISTAT di morte sono segnalati a livello della giunzione esofago-gastrica.

Secondo i dati di letteratura internazionale, solo una minoranza delle neoplasie esofagee è sottoposto a resezione chirurgica; tale proporzione in un recente studio su base di popolazione condotto in Inghilterra è risultata attorno al 20%. Il volume di procedure effettuate è associato ad una minore mortalità sia nel periodo post-operatorio, che in un follow-up a medio termine [Coupland 2013]. Del resto, il volume di resezioni esofagee e la mortalità dopo resezione esofagea sono tra gli indicatori di qualità dell'assistenza ricavabili da dati amministrativi storicamente più consolidati (<http://www.qualityindicators.ahrq.gov/>). Anche in analisi condotte nel Veneto relative al periodo 2000-2009, all'aumentare del numero di resezioni per tumore esofageo effettuate nei diversi presidi si associava una minore mortalità intra-ospedaliera [Fedeli 2012].

Tabella 1. Interventi di resezione dell'esofago eseguiti in Veneto. Anni 2006-2014

	Esofago ns	Esofago sup.	Esofago medio	Esofago inf.	Giunzione	Totale
Esofagectomia totale	49	104	82	26	26	287
Esofagectomia parziale	71	37	231	308	331	978
Esofagogastrectomia	16	5	40	50	230	341
Gastrectomia totale					134	134
Gastrectomia estesa					23	23
Gastrectomia parziale					59	59
Totale	136	146	353	384	803	1822

Tabella 2. Interventi di resezione dell'esofago eseguiti in Veneto per presidio ospedaliero. Anni 2010-2014

Presidio ospedaliero	2014	Media 2010-2014
H 1	76	74
H 2	49	46
H 3	42	31
H 4	5	5

Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015 Mar;64(3):381-7.

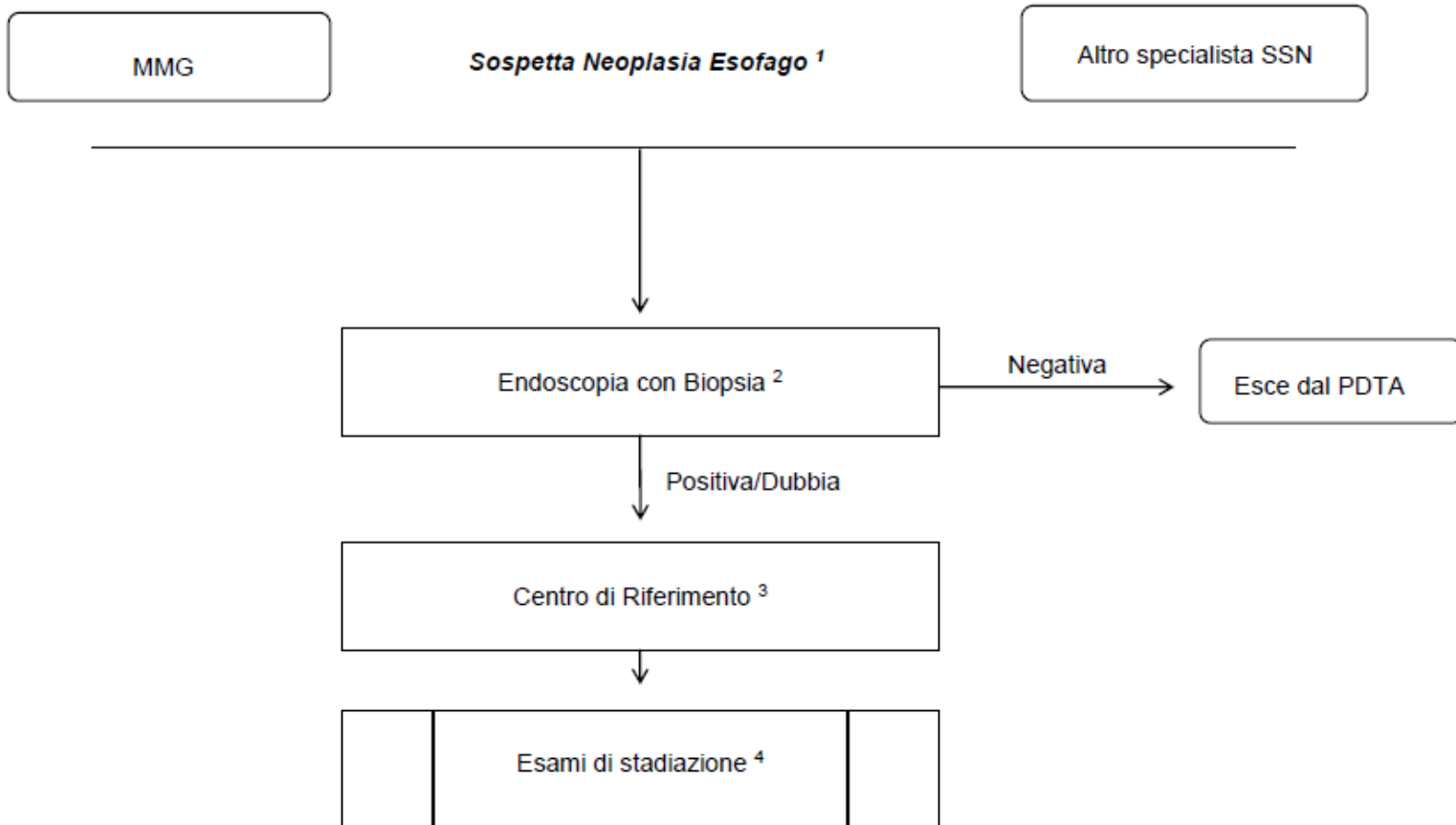
Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):283-90.

AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2009: Cancer trend (1998-2005). *Epidemiol Prev*. 2009 Jul-Oct;33(4-5 Suppl 1):1-168.

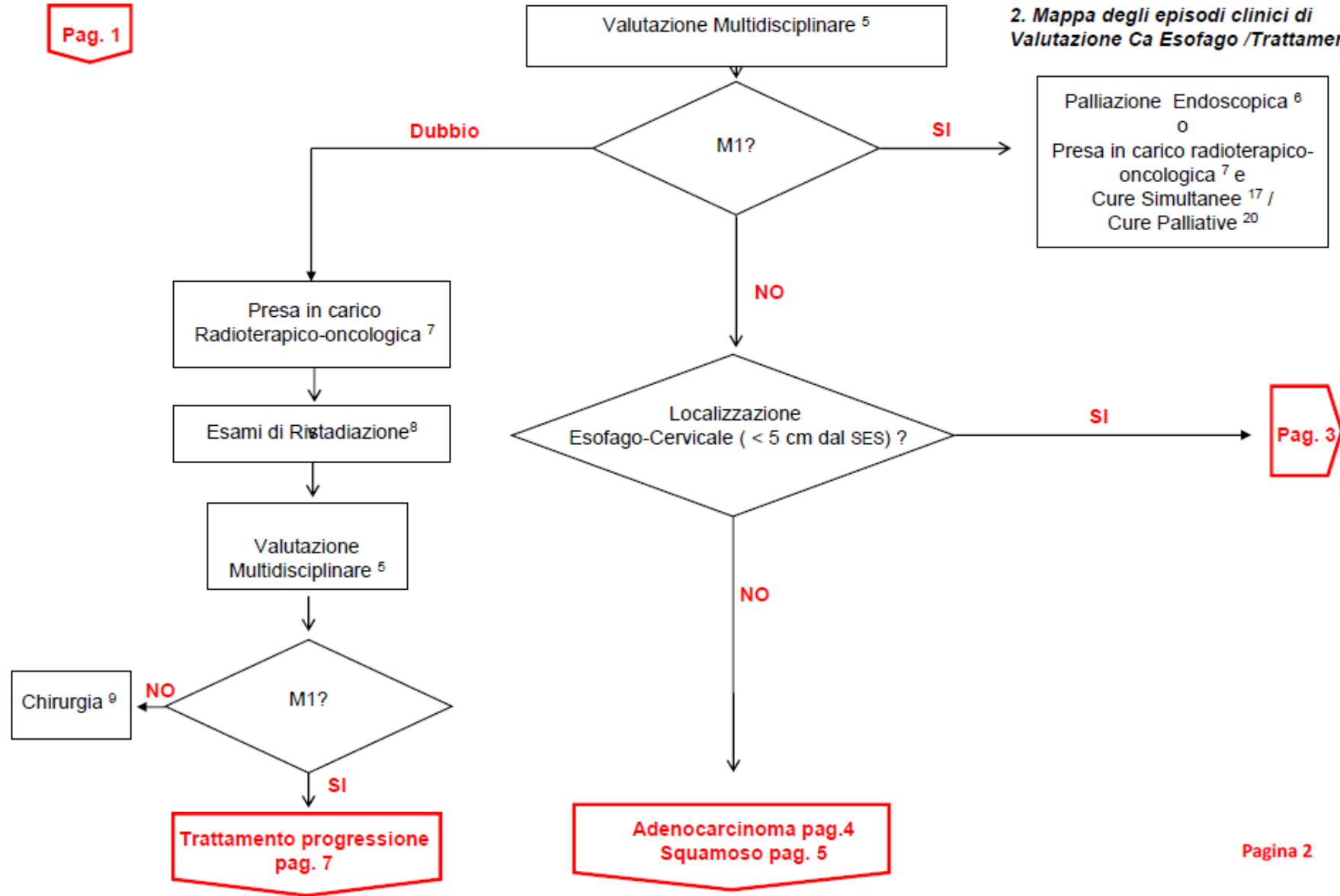
Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L, Hanna GB, Pearce N, Møller H. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. 2013 Jul;62(7):961-6.

Fedeli U, Schievano E, Lisiero M. Mortality after esophageal and gastric cancer resection. *World J Surg*. 2012 Nov;36(11):2630-6.

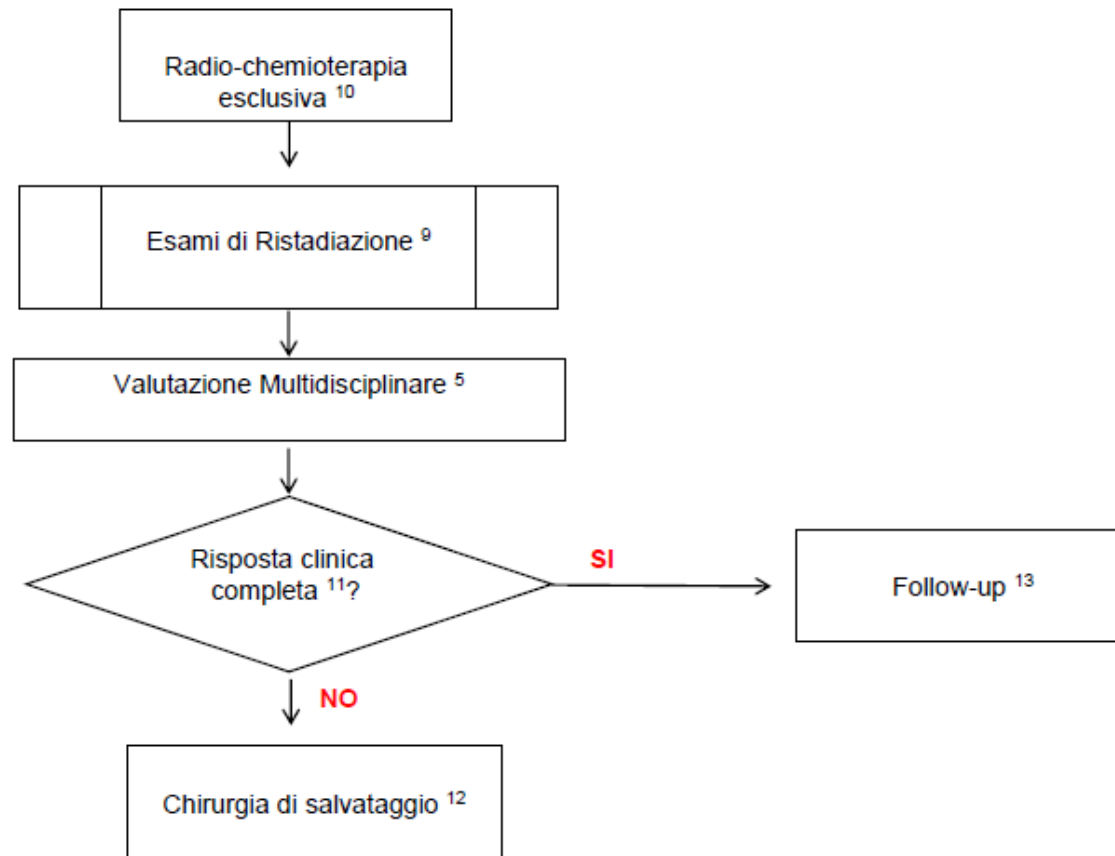
MAPPE



2. Mappa degli episodi clinici di Valutazione Ca Esofago /Trattamento

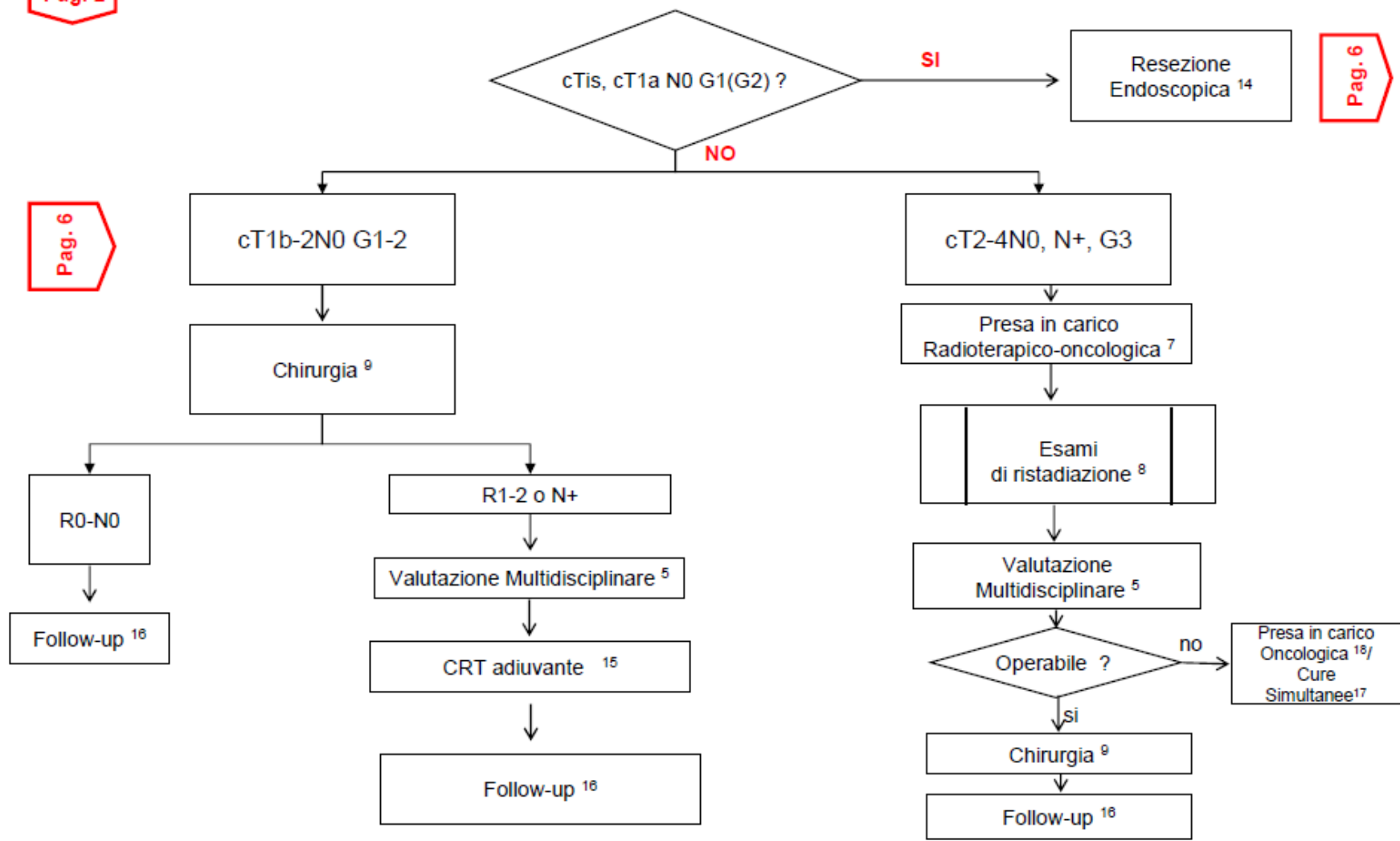


3. Mappa degli episodi clinici di Valutazione Ca Esofago-Cervicale /Trattamento



Pag. 2

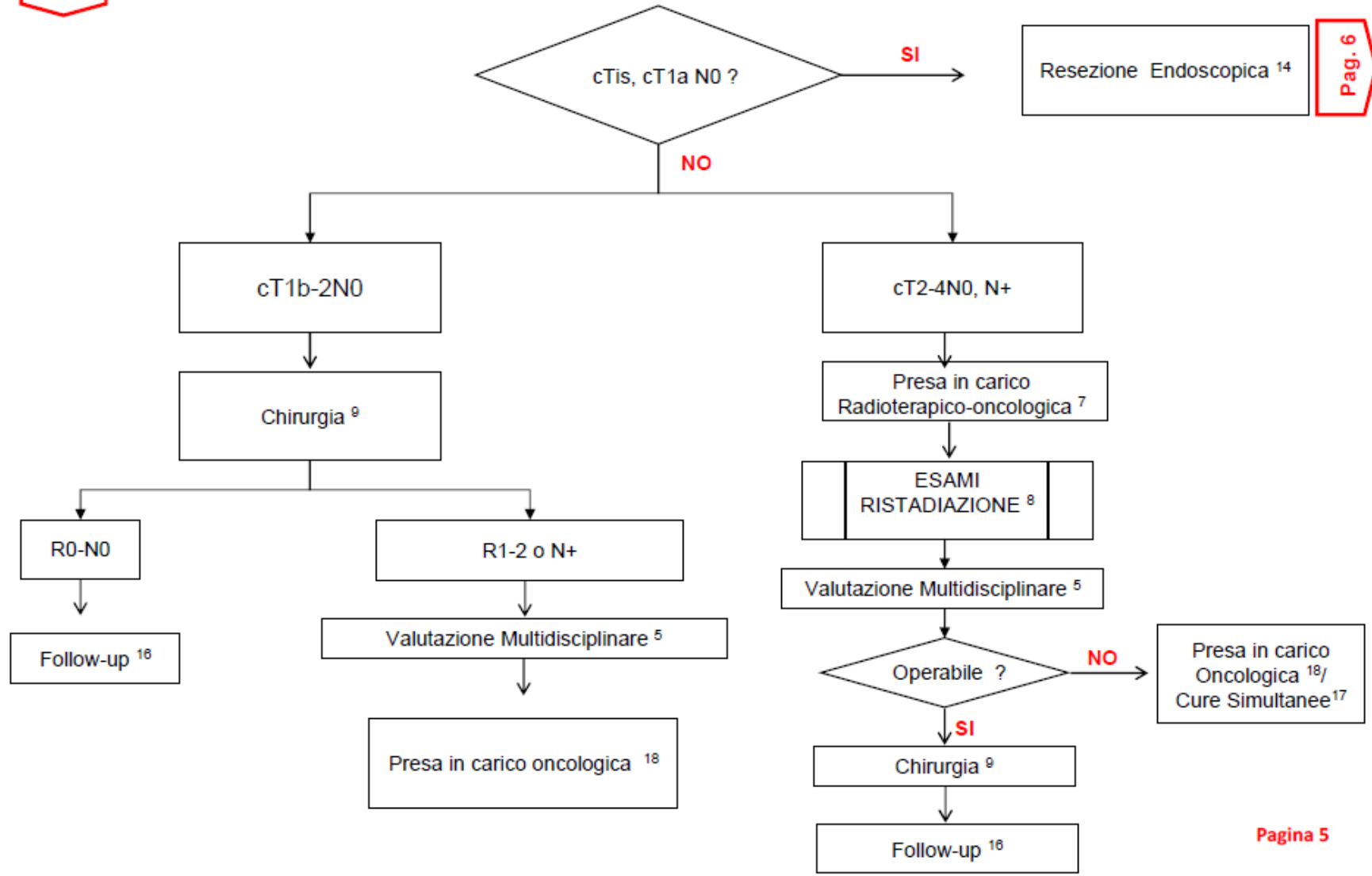
4. Mappa degli episodi clinici di Valutazione Adenocarcinoma /Trattamento (Siewert Tipo 1-2)



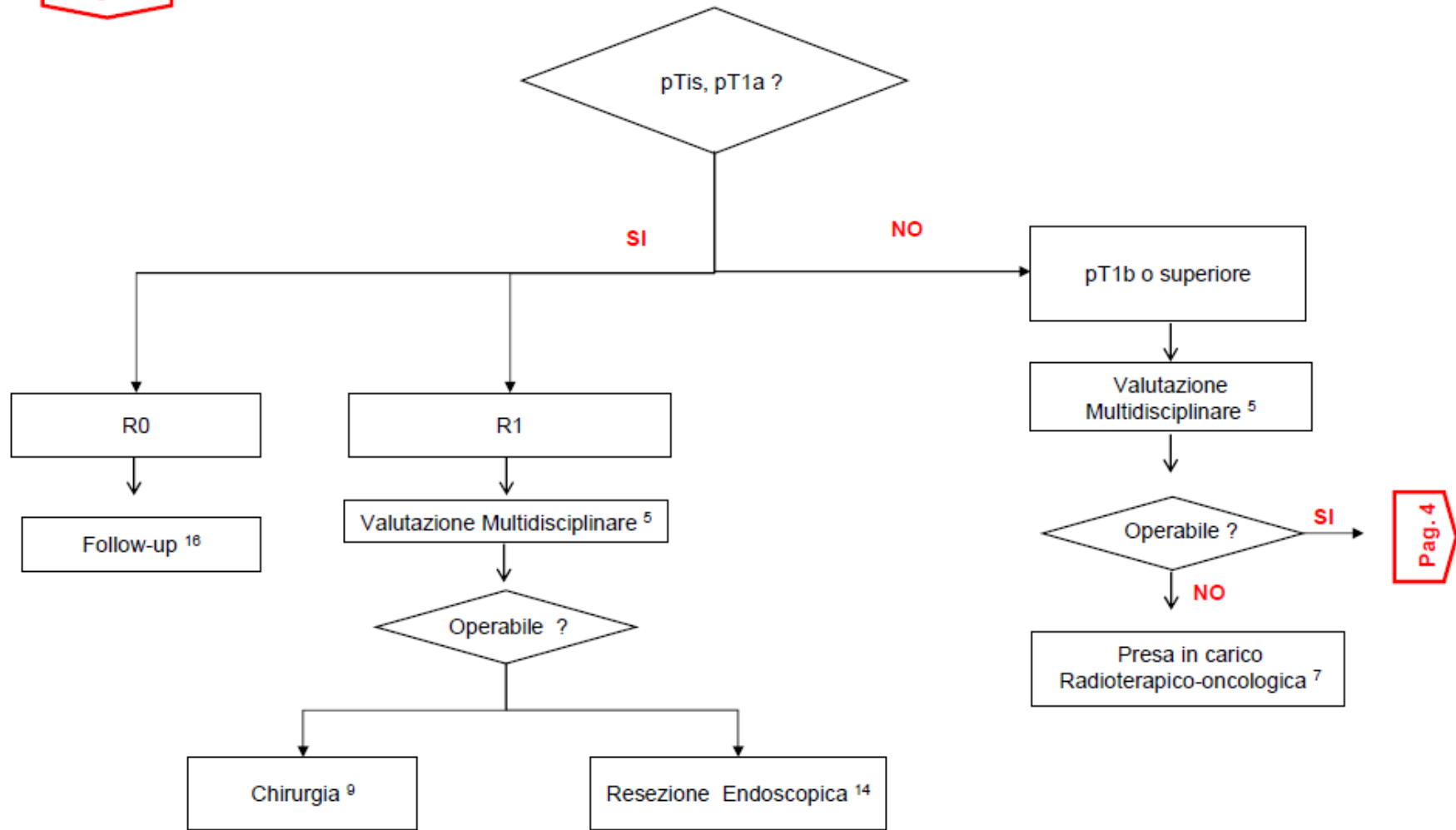
Pag. 6

Pag. 6

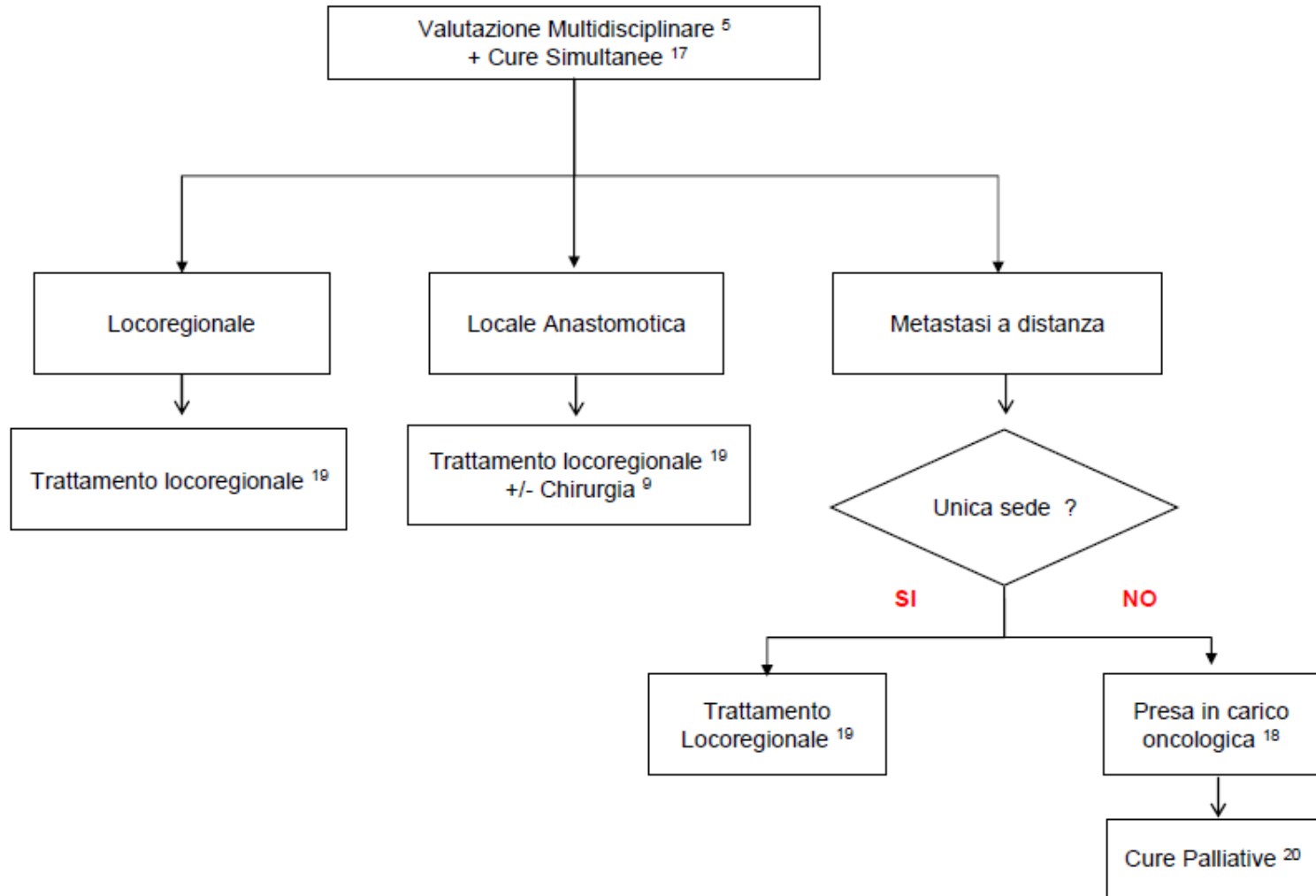
5. Mappa degli episodi clinici di Valutazione Ca squamoso /Trattamento esofago toracico



6. Mappa degli episodi clinici cTis, cT1a-b post resezione endoscopica



7. Trattamento della progressione e delle recidive



NOTE

Nota 1: SOSPETTA NEOPLASIA ESOFAGO

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie è l'indagine da eseguire nei pazienti che presentano sintomi che possono essere ricondotti ad una patologia dell'esofago o del giunto gastroesofageo.

La diagnosi di carcinoma dell'esofago o della giunzione gastroesofagea può essere il reperto occasionale in corso di endoscopia eseguita per il follow-up di altre patologie come reflusso gastroesofageo o Barrett. La comparsa di sintomi come disfagia, scialorrea, rigurgito, disfonia è indicazione a richiesta di endoscopia digestiva diagnostica.

Nota 2: ENDOSCOPIA CON BIOPSIA

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie rappresenta l'indagine di elezione per lo studio delle neoplasie esofagee. Tale esame è coinvolto in tutte le fasi del management dei pazienti con tumore dell'esofago dalla diagnosi alla stadiazione, all'eventuale terapia e infine al follow-up post trattamento (di qualunque tipo sia, endoscopico, chirurgico o chemio-radioterapico).

Un ruolo chiave lo ricopre oggi nella diagnosi delle lesioni early, quando la neoplasia è limitata agli strati superficiali del viscere (T1), non è sintomatica e può essere trattata con successo chirurgicamente o solo endoscopicamente, anche se di tutte le neoplasie dell'esofago che giungono alla nostra osservazione solo il 5-8% è in questo stadio: sono le neoplasie scoperte nel corso del follow-up per un esofago di Barrett o scoperte casualmente nel corso di una EGDS eseguita per altri motivi.

Principali criteri ed Indicatori di qualità della EGDS per un Centro di primo livello sono:

- Consenso informato
- Utilizzo della sedazione

- Strumentazione endoscopica a luce bianca ad alta definizione
- Corretta misurazione e descrizione di:
 - punti di repere: distanza dall'AD dello sfintere esofageo superiore-SES, sfintere esofageo inferiore-SEI, linea Z, impronta dei pilastri diaframmatici
 - inizio e termine della neoformazione
 - percentuale di riduzione del lume e transitabilità
 - sedi anatomiche coinvolte: ipofaringe, esofago (1/3 sup., medio, inf.) cardias, stomaco.
- Rispetto dei protocolli di campionamento bioptico in caso di: esofago di Barrett:
 - Protocollo di Seattle per il Barrett semplice
 - Protocollo di Levine per il Barrett con displasia nota
- Rispetto dei protocolli di follow-up nel Barrett
- Campionamento bioptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non passibili di resezione endoscopica per consentire un profiling molecolare
- Documentazione iconografica con immagini e video.

Principali criteri ed Indicatori di qualità della EGDS per un Centro di riferimento:

- Strumentazione endoscopica con possibilità di visione potenziata (NBI, FICE, High Scan) e magnificazione dell'immagine
- Disponibilità di strumenti ultrasottili e di broncoscopi
- Ecoendoscopia
- Esecuzione di un numero adeguato/anno di mucosectomie/submucosectomie dell'esofago per aver la capacità di valutare la possibilità di un trattamento endoscopico.

Nel caso di lesioni tipo Parigi 0 le biopsie non vanno eseguite in presenza di importanti alterazioni infiammatorie per possibili errori diagnostici del patologo.

Errori comunque possibili anche in condizioni ottimali: il solo campionamento bioptico confrontato con la successiva mucosectomia o resezione chirurgica può sovrastimare o sottostimare la lesione fino nel 56 % dei casi.

Nelle lesioni macroscopicamente più importanti (Parigi 1 o più), la sensibilità dei prelievi bioptici raggiunge il 96% in caso di campioni multipli (> di 6). L'uso di pinze di grandi dimensioni (jumbo) non migliora la sensibilità. Le stenosi possono impedire la visualizzazione completa della lesione e quindi impedire un corretto campionamento della neoplasia. In questi casi un brushing citologico può aumentare l'accuratezza diagnostica del 20%.

Esame istologico da biopsia endoscopica multipla

In presenza di esofago di Barrett, protocollo di campionamento bioptico secondo Seattle; ulteriori biopsie devono essere ottenute su aree sospette per patologia.

L'invio dei campioni bioptici deve essere distinto per sede di prelievo (1 contenitore per sede) e deve essere accompagnato da copia del referto della endoscopia, in cui devono comparire le distanze dalla arcata dentaria di: a) linea Z; b) giunzione esofago-gastrica; c) pilastri diaframmatici; d) delle prese bioptiche inviate all'esame istopatologico.

La stesura del report istologico deve considerare:

- la classificazione delle lesioni pre-neoplastiche secondo classificazione di Padova o classificazione di Vienna.
- La terminologia secondo classificazione WHO 2010 (i.e., displasia o neoplasia intraepiteliale; non utilizzare il termine neoplasia non-invasiva; basso e alto grado, non esiste più il grado intermedio).
- in caso di esofago di Barrett, valutazione dell'estensione della mucosa metaplasia con commento adeguato.

Valutazione di neoplasia clinicamente metastatica e/o inoperabile

La stesura del report istologico deve considerare:

- Istotipo della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Grading della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Nell'adenocarcinoma, valutazione immunohistochimica e in ibridazione in situ dello status di HER2 secondo raccomandazioni AIOM-SIAPEC.

In considerazione della possibile eterogeneità di espressione di HER2 è consigliabile la valutazione di almeno 6 prese biotiche ottenute in aree diverse della neoplasia.

Esame istologico da biopsia ottenuta da lesione metastatica

La stesura del report istologico deve considerare:

- Istotipo della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Grading della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Nell'adenocarcinoma, valutazione immunohistochimica e in ibridazione in situ dello status di HER2 secondo raccomandazioni AIOM-SIAPEC qualora non fosse disponibile campionamento della neoplasia primitiva.

Esame istologico da resezione mucosa endoscopica

I campioni devono giungere all'anatomia patologica sempre orientate e stese su una base di polistirolo, per garantire una corretta valutazione dei margini di resezione. Questo vale anche per campionamenti piccoli, superficiali e/o frammentati.

Il tessuto viene inchiostrato al margine profondo dal patologo, che lo esaminerà a sezioni parallele, ogni 3-4 mm perpendicolari all'asse maggiore, inserendo un solo prelievo in ogni blocchetto.

La stesura del report istologico deve considerare:

- Diametro maggiore della neoplasia (valutazione istologica).

- Istotipo della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Grading della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Presenza di invasione angiolinfatica.
- Presenza di invasione perineurale.
- Presenza di ulcerazione mucosa.
- Livello di infiltrazione della neoplasia secondo classificazione TNM.
- Pattern di crescita della neoplasia secondo Kodama.
- Stato dei margini (profondo e laterali).
- Presenza di neoplasia intra-epiteliale adiacente; se presente definirne il grado, estensione (focale/multifocale/diffusa) e rapporto con i margini laterali della exeresi.

Esame istologico da resezione chirurgica

I campioni dovrebbero giungere sempre in anatomia patologica in modalità “a fresco” per poter permettere al patologo una migliore descrizione macroscopica della neoplasia e migliorare la qualità di fissazione dei preparati. Si consiglia la dissezione delle stazioni linfonodali in sala operatoria e l’invio delle stesse in contenitori separati. I prelievi macroscopici devono sempre permettere la valutazione dei margini di resezione prossimale, distale e circonferenziale. Almeno tre prelievi di neoplasia devono essere considerati. In caso di neoplasie con ottima risposta alla terapia neoadiuvante, l’intera area precedente neoplastica deve essere esaminata in sezioni seriate.

La stesura del report istologico deve considerare:

- Localizzazione macroscopica della neoplasia.
- Diametro della neoplasia.
- Istotipo della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.

- Grading della neoplasia secondo classificazione WHO 2010.
- Livello massimo istologico di invasione della neoplasia (riferimento anatomico).
- Presenza di invasione di piccoli vasi angiolinfatici.
- Presenza di invasione di grandi vasi (arterie e vene).
- Presenza di invasione peri-neurale.
- Stato dei margini di resezione (prossimale, distale, omentale e circonferenziale).
- Numero e stato dei linfonodi esaminati (indicazione ratio non-metastatici /metastatici).
- Neoplasia residua (R0, R1 e R2).
- Grado di regressione della neoplasia dopo chemio-radioterapia neoadiuvante (secondo Becker o Mandard-TRG).
- Stadio patologico della neoplasia secondo classificazione pTNM (7^a ed. 2010).
- Presenza di neoplasia intraepiteliale adiacente; se presente definirne il grado, estensione (focale/multifocale/diffusa) e rapporto con i margini della exeresi.
- Valutazione dello status Hp se comprendente segmento gastrico.
- Valutazione dello status HER2 secondo raccomandazioni AIOM-SIAPEC.

Nota 3: CENTRO DI RIFERIMENTO

- Chirurgia ad alto volume: almeno 20 nuovi casi/anno esofagectomia
- Presenza gruppo multidisciplinare di patologia all'interno del Polo Oncologico di riferimento

Nota 4: ESAMI STADIAZIONE

Il Centro di Riferimento deve essere in grado di organizzare gli esami di stadiazione necessari.

Adenocarcinoma:

- TAC (Collo-Torace-Addome completo) con mdc ev;
- Ecoendoscopia EUS (per tumori in stadio early);
- PET/CT: consigliata/raccomandata nei pazienti allo STADIO II-III, specie se inviati direttamente alla chirurgia;
- Ca19.9, CEA
- EGDS + biopsia;
- Laparoscopia con lavaggio peritoneale e citologia per i pazienti con stadio localmente avanzato N+;
- Ecografia del collo per stadiazione linfonodale e biopsia in caso di adenopatie dubbie;

Carcinoma squamoso:

- TAC (Collo-Torace-Addome superiore) con mdc ev
- Ecoendoscopia EUS (per tumori in stadio early)
- PET/CT consigliata/raccomandata nei pazienti con neoplasia del tratto cervicale, specie se in STADIO II-III
- Visita ORL + tracheobroncoscopia
- EGDS + biopsia

Gli esami di stadiazione possono essere pianificati, in parte o totalmente, a cura del centro inviante in accordo con il Centro di Riferimento (vedi nota 3) in modo da concordare l'iter più appropriato e ridurre i tempi di attesa .

Nota 5: VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

L'incontro multidisciplinare è il momento fondamentale per la condivisione delle scelte del trattamento e di presa in carico del paziente, al fine di garantire una adeguata tempistica e integrazione degli interventi dei vari operatori.

L'approccio multidisciplinare e la condivisione di un **percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)** superano infatti la tradizionale organizzazione per Unità Operative delineando, rispetto ad una patologia o un problema clinico, il migliore percorso praticabile dal paziente.

I membri del **team** partecipano agli **incontri multidisciplinari** finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico dei **nuovi pazienti presi in carico**.

Il *meeting* è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare della diagnosi e dello stadio di malattia, della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di *follow-up*, in rapporto alle linee guida precondivise.

Il *team* fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

La figura del *case manager* è stata introdotta tra i nuovi modelli organizzativi del Piano Socio-Sanitario regionale del Veneto 2012-2016.

Il case manager è la figura professionale con competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA.

Nelle strutture in cui sia attivo questo modello, il case manager, su indicazione del referente, si occuperà della presa in carico del paziente con diagnosi di neoplasia del dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica che accede al percorso diventandone il riferimento, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando l'assistenza durante l'intero percorso e nel follow-up, nel rispetto della sua volontà e dei suoi bisogni.

Gli incontri multidisciplinari prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere le informazioni del paziente e le successive decisioni e costituirà il *database* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi. Lo stesso *database* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente anche per le misurazioni degli indicatori proposti. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

Il "core" del team multidisciplinare è costituito da:

Chirurgo specializzato nella chirurgia del carcinoma dell'esofago

- Oncologo medico
- Gastroenterologo o Endoscopista
- Radioterapista Oncologo
- Radiologo
- Case manager.

Inoltre, può essere richiesta la presenza di:

- Patologo
- Gastroenterologo
- Medico Nutrizionista/Dietista
- Biologo molecolare
- Radiologo interventista

- Medico Nucleare
- Medico palliativista
- MMG

L'intervento nutrizionale

Il razionale della valutazione nutrizionale nei pazienti con tumore dell'esofago risiede nell'elevata prevalenza di malnutrizione, o cachessia, che si attesta attorno al 50% dei casi. È altresì dimostrato come la malnutrizione influenzi negativamente la tolleranza ai trattamenti chemio e/o radioterapici, l'outcome chirurgico, la sopravvivenza e la qualità di vita.

Si raccomanda pertanto che tutti i pazienti siano sottoposti a screening nutrizionale al momento della presa in carico indipendentemente dal BMI. Anche i pazienti in sovrappeso/obesi possono, infatti, presentare un quadro di malnutrizione proteico-calorica, deficit di micronutrienti e/o sarcopenia.

Gli strumenti per lo screening e la valutazione nutrizionale dovranno comprendere alcuni parametri fondamentali, quali:

- andamento del peso e % di calo ponderale, Body Mass Index (BMI)
- parametri biochimici utili per valutare il grado di malnutrizione (es albumina, pre-albumina)
- introiti e loro adeguatezza rispetto ai fabbisogni.

Individuati i pazienti a rischio di malnutrizione/malnutriti, questi andranno inviati per una valutazione nutrizionale completa e/o ad un intervento nutrizionale. La valutazione nutrizionale andrà ripetuta regolarmente durante tutte le fasi terapeutiche e quindi modificata in base al cambiamento delle condizioni cliniche.

L'evidenza scientifica non è ad oggi così vasta specificamente per il tumore dell'esofago, per cui le indicazioni in ambito nutrizionale sono le stesse che per gli altri tipi di tumore.

Il supporto nutrizionale e la scelta della via di somministrazione devono essere impostati in base allo stato nutrizionale, ai fabbisogni, alle condizioni cliniche e devono tener conto dei trattamenti programmati.

L'intervento nutrizionale può essere effettuato mediante:

- *counseling* nutrizionale con o senza uso di supplementi nutrizionali orali
- nutrizione enterale mediante SNG, PEG o digiunostomia
- nutrizione parenterale

La scelta da preferire è sempre la via naturale rispetto a quella artificiale e la via enterale rispetto alla parenterale.

Il posizionamento di stent come palliazione della disfagia in pazienti candidati a trattamento neoadiuvante e/o chirurgico è controindicato per il peggioramento dei risultati oncologici (Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. Mariette C et al. J Am Coll Surg. 2015 Mar;220(3):287-96).

NOTA 6: TRATTAMENTO ENDOSCOPICO PALLIATIVO

La palliazione endoscopica è riservata ai pazienti che non vogliono o non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico, a chemioterapia, o a radioterapia.

Le carenze nutrizionali e la perdita di peso sono significative problematiche nei pazienti con cancro esofageo. Problemi anche più rilevanti sono l'ostruzione completa del viscere e la formazione di una fistola esofago-mediastinica o esofago-tracheale.

Le opzioni endoscopiche per la palliazione includono la dilatazione, il posizionamento di stent, il debulking ablativo o chimico, l'alimentazione enterale.

La dilatazione di neoplasie esofagee ostruenti solo raramente provvede ad un sostanziale miglioramento dei sintomi a fronte di un alto tasso di rischio di perforazione.

Gli stent autoespandibili consentono la palliazione della disfagia per periodi maggiori e con minor rischio di perforazione delle dilatazioni. Non incidono invece sul miglioramento dello stato nutrizionale. Il posizionamento di stent come palliazione della disfagia in pazienti candidati a trattamento neoadiuvante e/o chirurgico è controindicato per il peggioramento dei risultati oncologici (Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. Mariette C et al. J Am Coll Surg. 2015 Mar;220(3):287-96).

Le complicanze degli stent includono il dolore non tollerabile, la perforazione, la migrazione, la crescita del tumore all'interno dello stent (ingrowth) o alle estremità (overgrowth), il sanguinamento e la formazione di una fistola.

Il posizionamento endoscopico di sonde per l'alimentazione enterale (PEG) può migliorare lo stato nutrizionale ma può complicare l'eventuale esofagectomia e le procedure di pull-up gastrico ed andrà quindi discusso caso per caso.

Nota 7: PRESA IN CARICO RADIOTERAPICO-ONCOLOGICA

Considerazioni generali

La scelta del regime chemioterapico più appropriato, la sua somministrazione e il controllo degli effetti collaterali, soprattutto in associazione alla radioterapia, rientra nei processi complessi che devono essere gestiti in modo multidisciplinare da personale sanitario esperto. Le evidenze scientifiche anche italiane dimostrano che il risultato migliora in rapporto all'esperienza del centro. La scelta del regime più opportuno deve considerare in primis la situazione generale del paziente e gli obiettivi del trattamento.

Lo stato nutrizionale del paziente influenza in modo significativo la tolleranza e l'efficacia del trattamento stesso, è quindi necessaria una valutazione nutrizionale basale e un monitoraggio del peso, appetito, transito esofageo e intestinale, astenia e attività fisica durante il trattamento stesso, soprattutto nella CRT con intento definitivo. Nei pazienti fumatori devono essere messe in atto tutte le misure possibili perché

cessino di fumare almeno durante il trattamento, in considerazione della maggiore tossicità e minore efficacia dello stesso in chi continua a fumare.

Nella CRT preoperatoria l'associazione di carboplatino e taxolo (regime CROSS) è quella col miglior profilo di tolleranza, e il miglior indice di utilità.

Nella CRT con intento definitivo il CF per 4 cicli è la combinazione preferibile in base alle evidenze scientifiche, in pazienti fragili o cardiopatici può essere utilizzato il regime CROSS.

L'associazione Taxotere, Cisplatino, Fu è indicata per i pazienti con malattia più aggressiva o estesa per la maggiore velocità ed entità di risposta; mancano tuttavia, studi di fase III in associazione alla RT preoperatoria che confrontino CF a TCF.

La scelta condivisa da tutto il gruppo di lavoro del PDTA è che nel carcinoma dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica (Siewert I e II) il trattamento più opportuno è la CRT preoperatoria o definitiva perché meglio tollerata e più efficace della postoperatoria. Nei pazienti con adenocarcinoma resecato in primis con referto istologico che documenti presenza di metastasi linfonodali o biologia ad alto rischio di recidiva è opportuno discutere CRT postoperatoria con lo schema AF+Fu+RT (Mac Donald). La chemioterapia perioperatoria (ECF o similari) non rientra nelle indicazioni ritenute appropriate dal gruppo di lavoro, anche se in forme di adenocarcinoma molto esteso e/o in pazienti che non possono sostenere l'associazione CRT, riteniamo sia una scelta possibile.

La CT di seconda linea e/o per la malattia metastatica si basa sugli stessi principi su elencati, dando la preferenza alle combinazioni più consolidate e meglio tollerate in funzione delle caratteristiche del paziente e dei farmaci già utilizzati, della precedente risposta ottenuta e della durata della stessa.

Le neoplasie dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica stanno aumentando di incidenza, sono associate a diverse comorbidità e sono ancora gravate da elevata mortalità, si invita pertanto all'inserimento dei pazienti in studi clinici ogniqualvolta ciò sia possibile.

PLANNING RADIOTERAPICO

1. Set up:

Si raccomanda:

- la posizione supina con le braccia sopra la testa e mento iperesteso, con un sistema di immobilizzazione personalizzato del tipo “*body-cast*”. La posizione prona può risultare vantaggiosa nelle lesioni dell’esofago medio-distale, in quanto allontana il lume esofageo dal midollo spinale rispetto alla posizione supina;
- a stomaco vuoto (da almeno 4 ore) al fine di minimizzare la distensione gastrica e migliorare la riproducibilità del trattamento nelle lesioni dell'esofago distale e della giunzione esofago-gastrica.

2. Individuazione dei volumi di interesse:

Acquisizione TC

Si raccomanda l’acquisizione delle immagini mediante TC Simulatore con il paziente nelle medesime condizioni ed immobilizzazione descritte per il set up.

- somministrazione di mezzo di contrasto baritato per un’adeguata definizione dell’esofago e della stenosi tumorale o dell’anastomosi (in caso di trattamento post-operatorio);

E' raccomandabile, indipendentemente dalla sede della neoplasia, eseguire un'acquisizione TC dal limite craniale di C5 al limite caudale di L1, con intervallo di almeno 5 mm e con un'adeguata finestra per la visualizzazione del mediastino. Le scansioni TC acquisite devono essere successivamente trasferite al Treatment Planning System (TPS).

Definizione dei volumi radioterapici

Nella pianificazione radioterapica del cancro esofageo è necessario definire diversi volumi bersaglio che includano la malattia macroscopicamente visibile, sia clinicamente che radiologicamente (denominata GTV -Gross Tumor Volumes-) e allo stesso tempo le aree potenzialmente coinvolte da malattia subclinica, sia lungo la parete esofagea, che linfonodali (CTV -Clinical Target Volumes-).

Nella determinazione del GTV è quindi necessario integrare tutte le informazioni ottenute nella fase di stadiazione mediante l'EGDS, l'EUS la TC e la PET/CT. Esse consentono di fornire al radioterapista oncologo:

1. l'esatta ubicazione ed estensione cranio-caudale e circonferenziale della malattia prendendo come riferimento precisi reperi anatomici;
2. la profondità di infiltrazione ed il potenziale coinvolgimento delle strutture adiacenti;
3. l'identificazione della sede, numero e dimensioni delle linfadenopatie patologiche.

Una volta delineato il GTV verrà applicato un margine che determinerà il **CTV** e sarà così stabilito:

- di 3 cm (ca squamoso) e 5 cm (adenocarcinoma) in senso longitudinale cranio-caudale lungo il viscere (esofago e stomaco) e di 1,5- 2 cm in senso radiale, rispetto alla malattia bulky, modificando il CTV in base alle barriere anatomiche e agli organi a rischio (OAR) (con rispetto dei limiti anatomici quali il pericardio, i corpi vertebrali, la pleura e i vasi);

- di 3 cm in tutte le direzioni attorno ai linfonodi patologici. Verranno altresì incluse nei carcinomi squamosi le stazioni linfatiche cervicali inferiori e della fossa sovraclaveare, fino ai linfonodi sottocarenali per le lesioni dell'esofago cervicale e toracico superiore. Per le lesioni bulky del terzo medio e quelle distali e della GEG, verranno incluse le stazioni linfatiche a partire dalle sottocarenali fino a quelle dell'arteria epatica comune/asse celiaco.
- Negli adenocarcinomi sono inclusi i linfonodi periesofagei superiori ed inferiori fino a quelli celiaci per neoplasie distali e della GEG. Inoltre verranno compresi, a seconda della vicinanza della lesione alla linea Z o della estensione del T o in presenza di invasione vascolare, i linfonodi paracardiali, i prossimali della piccola e grande curvatura gastrica, i linfonodi della arteria gastrica sx, della gastroepiploica, della epatica, dell'ilo e arteria splenica,
- In tutte le localizzazioni tumorali non è indicato includere i linfonodi degli ili polmonari o i linfonodi mediastinici anteriori, a meno che non vi sia evidenza di malattia clinica all'imaging pre-trattamento.
- Seguiranno dei Volumi CTV boost sul T ed N con margini di espansione ridotti rispetto ai precedenti CTV.

Per compensare l'errore di posizionamento ed il movimento d'organo, evento questo particolarmente presente all'esofago distale, si applicherà un margine di 0.5-1.5 cm senso longitudinale al CTV, ottenendo così un **PTV** (Planning Treatment Volume) secondo le raccomandazioni dell'ICRU 62. E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia elaborato e personalizzato per singolo Centro.

Recentemente alcuni Studi che hanno valutato un'acquisizione 4D-CT, hanno evidenziato un movimento significativo indotto dalle escursioni respiratorie in tutte le direzioni. Pertanto si è introdotto all'interno del PTV l'**Internal Target Margin (ITV)** per meglio definire il fisiologico movimento d'organi.

La definizione dei Volumi di Interesse per il trattamento radiante delle 3 tipologie di lesione della GEG (Siewert I, II, III) possono comportare variazioni dei volumi e stazioni linfatiche coinvolti.

Organi a Rischio (OARs): gli organi critici da delineare durante la pianificazione del trattamento radiante di questo distretto sono: midollo spinale, polmone destro, polmone sinistro, cuore, fegato (per lesioni del 3° medio e del 3° inferiore), intestino tenue e reni (per lesioni del 3° medio e del 3° inferiore).

Note tecnica di radioterapia

E' fortemente raccomandato effettuare il planning radioterapico con metodica 3D-Conformazionale (3D-CRT), rispettando le dosi massime e minime previste al Volume bersaglio ed agli organi a rischio (OARs) secondo le normative ICRU 62. La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) presenta vantaggi in termini di limitazione di dose agli organi a rischio ed in modo particolare ai parenchimi polmonari, ma il suo impiego deve essere valutato caso per caso ed il suo beneficio clinico versus le tecniche 3D-CRT non è stato ancora riportato.

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con energia uguale o superiore a 6MV (6-10-15 MV). E' raccomandabile che la tecnica di trattamento standard (3D-CRT) e le sue evoluzioni (IMRT) siano possibilmente assistite da metodiche di **Image Guided Radiotherapy (IGRT)** che consentono, grazie a immagini radiologiche di alta qualità, di monitorare quotidianamente la reale posizione del volume bersaglio immediatamente prima dell'erogazione delle radiazioni, permettendo di irradiare con maggiore precisione organi suscettibili di spostamenti pur minimi tra una frazione e l'altra.

Monitoraggio della tossicità tardiva e valutazione della risposta:

Allo scopo di monitorare la tossicità locale, si consiglia una prima valutazione clinica a tre-quattro settimane dalla fine del trattamento radio +/- chemioterapico. La tossicità tardiva più comunemente osservata (60%) è rappresentata dalla stenosi da restringimento esofageo che può richiedere una o più dilatazioni esofagee o il posizionamento di stents. Non sono riportati altri effetti collaterali tardivi organici clinicamente significativi. E' raccomandabile la registrazione in cartella delle eventuali tossicità acute e tardive riscontrate mediante l'impiego di opportune

scaie di valutazione (RTOG, LENT-SOMA, CTCAE) unitamente alla valutazione della qualità di vita (QL) in modo particolare finalizzata al monitoraggio di: funzionalità respiratoria (PFR), funzionalità cardiologica, peso e stato nutrizionale.

Chemio- radioterapia neoadiuvante

a) Chemioterapia neoadiuvante:

CF (cisplatino+ fluorouracile, regime altamente emetizzante)

Cisplatino 75/100 mg/mq giorno 1; FU 1000 mg/mq in 24 h x 96 ore in ic

La dose di cisplatino può essere frazionata in dosi giornaliere da 25 mg/mq si eseguono 4 cicli alle settimane 1-4 o 5-8 o 9 e 12 la Rt andrebbe associata dal primo ciclo.

CarboTaxolo (poco-mediamente emetizzante)

Carboplatino AUC 2 mg/ml/min in 500 G 5% in 60 giorni 1, 8, 15, 22, 29

Taxolo 50 mg/mq in 500 SF in 60'giorni 1, 8, 15, 22, 29

RT nei giorni 1-5, 8-12, 15-19, 22-26 e 29-31.

DCF (taxotere, cisplatino, fluorouracile)

Docetaxel 35 mg/mq giorno 1, 8, 15, 29, 36, 43, 57

Cisplatino 25 mg/mq/giorno 1, 8, 15, 29, 36, 43, 57

5FU 180 mg/mq/d 1-21, 150 mg/mq /d 29-63

RT dal giorno 29.

b) Radioterapia neoadiuvante:

con l'obiettivo clinico di:

1. aumentare la resecabilità del tumore
2. diminuire il rischio di disseminazione di malattia legata all'intervento chirurgico
3. selezionare i pazienti in rapida progressione che non potranno beneficiare alla chirurgia
4. aumentare la radiosensibilità del tumore secondaria ad un aumento dell'ossigenazione.

Dosi impiegate: 41.4-45 Gy (1.8 Gy/die) unicamente sul grande volume (Tumore + linfonodi loco-regionali) oppure 45 Gy (1.8 Gy/die) al Clinical Target Volume (CTV) seguito da una dose-“boost” di 5.4 Gy (1.8 Gy/die) alla malattia macroscopica.

Nota 8: ESAMI RISTADIAZIONE

Nella ristadiatione la ripetizione di alcuni esami è ritenuta essenziale. Altri esami di approfondimento saranno richiesti In base al quadro clinico e alla valutazione multidisciplinare:

Adenocarcinoma:

- TAC (Torace-Addome completo) con mdc ev;
- EGDS + biopsia
- Ca19.9, CEA

- Eco collo se indicata
- PET/CT* (vedi indicazioni sottostanti).

Carcinoma squamoso

- TAC (Collo-Torace-Addome superiore) con mdc ev;
- EGDS + biopsia
- visita ORL + tracheobroncoscopia su indicazione clinica
- PET/CT* (vedi indicazioni sottostanti).

*Indicazioni alla PET/CT:

- consigliata per valutare il grado di risposta metabolica ai trattamenti chemio o chemioradioterapico sia dell'adenocarcinoma sia dello squamocellulare solo qualora sia stata eseguita una PET/CT prima dei trattamenti oppure per la valutazione di reperti dubbi all'imaging morfologico;
- non è consigliata/raccomandata negli adenocarcinomi mucinosi ben differenziati, specie se risultata poco dirimente in fase di stadiazione.

TIMING dell'imaging metabolico:

- almeno dopo 4 settimane dal termine del trattamento chemio e/o radioterapico, qualora lo schema terapeutico pianificato preveda la chirurgia radicale;
- almeno tre mesi dopo il trattamento chemio-radioterapico definitivo.

Nota 9: CHIRURGIA

Tutti i pazienti con neoplasia potenzialmente resecabile dell'esofago devono essere valutati da una equipe multidisciplinare. Oltre alla valutazione degli esami di stadiazione/ristadiazione della neoplasia, bisogna valutare la capacità dei pazienti di tollerare l'anestesia generale e un intervento di chirurgia maggiore addominale e/o toracica. L'intervento di esofagectomia deve essere eseguito da chirurghi esperti, in centri ad alto volume specializzati in chirurgia esofagea.

In genere l'intervento di esofagectomia viene eseguito con intenti curativi, ma in casi altamente selezionati, in presenza di fistolizzazione della neoplasia l'intervento può avere intenti palliativi (by-pass). Comunque, le resezioni palliative devono essere evitate qualora il tumore sia chiaramente non resecabile o metastatico e/o il paziente sia affetto da comorbilità severe, soprattutto di tipo respiratorio e cardiaco, in quanto questi pazienti possono trarre maggiori benefici da un trattamento palliativo non invasivo.

L'intervento di esofagectomia/resezione esofago-gastrica deve essere preso in considerazione per tutti i pazienti fisiologicamente idonei per la chirurgia con una neoplasia localizzata e resecabile (T1b-T4a) dell'esofago toracico (>5 cm dal SES) o della giunzione esofago-gastrica (Tipo I e II di Siewert):

- ai pazienti con un tumore cTis deve essere inizialmente proposto un trattamento di resezione endoscopica; qualora si riscontri la positività del margine profondo dell'exeresi endoscopica o un tumore T1b o più avanzato, deve essere proposta l'esofagectomia;
- ai pazienti con un tumore cT1a può essere proposto un trattamento di resezione endoscopica; qualora si riscontri la positività del margine profondo dell'exeresi endoscopica o un tumore T1b o più avanzato, deve essere proposta l'esofagectomia;

- i pazienti con tumore cT1b-T3 vanno considerati come potenzialmente resecabili, anche in presenza di metastasi ai linfonodi locoregionali. La maggior parte dei pazienti con metastasi linfonodali voluminose e/o in piu' stazioni linfonodali devono essere considerati come non resecabili, previa valutazione preliminare anche di altri parametri come il performance status, l'età e la risposta ai trattamenti neoadiuvanti;
- selezionati pazienti con tumore in stadio III possono essere resecabili, per esempio le neoplasie cT4a con interessamento della pleura, pericardio o diaframma.

I tumori in stadio IV per la presenza di metastasi a distanza o di metastasi linfonodali non locoregionali, comprese le neoplasie della giunzione esofago-gastrica con metastasi linfonodali sovraclaveari, e i tumori cT4b per interessamento del cuore, grossi vasi, albero tracheo-bronchiale e organi adiacenti come fegato, milza, pancreas e polmone, devono essere considerati come non resecabili.

Le neoplasie dell'esofago cervicale e cervico-toracico che iniziano a meno di 5 cm dal SES devono essere trattate con chemio-radioterapia esclusiva, riservando la chirurgia di salvataggio (Nota 12) per i pazienti con persistenza di malattia o recidiva locale esofagea resecabile, in assenza di metastasi a distanza.

Il tipo di resezione esofagea si deve basare non solo sulle dimensioni, sede e stadio della neoplasia e gli organi disponibili per la ricostruzione della via alimentare, ma anche sulle preferenze/esperienza del chirurgo e sulle preferenze del paziente.

Svariate tecniche operatorie sono accettabili per le neoplasie dell'esofago toracico e del cardias:

- resezione esofago-gastrica secondo Ivor-Lewis (laparotomia + toracotomia destra)
- resezione esofago-gastrica secondo McKeown (toracotomia destra + laparotomia + anastomosi cervicale)
- resezione esofago-gastrica secondo Ivor-Lewis eseguita con tecnica mini-invasiva (laparoscopia + mini-toracotomia destra)

- resezione esofago-gastrica secondo McKeown eseguita con tecnica mini-invasiva (toracosopia destra + laparoscopia/mini-laparotomia + anastomosi cervicale)
- resezione esofago-gastrica transiatale (laparotomia + anastomosi cervicale)
- resezione esofago-gastrica con tecnica mini-invasiva robotica
- resezione esofago-gastrica con accesso toracotomico sinistro o toraco-addominale sinistro e anastomosi intratoracica o cervicale.

I possibili visceri da utilizzare per la ricostruzione della via digestiva sono:

- lo stomaco (preferibile)
- il colon
- il digiuno.

I tipi di linfadenectomia accettabili sono i seguenti:

- tecnica di linfadenectomia standard
- tecnica di linfadenectomia estesa en-bloc.

Svariati studi retrospettivi hanno dimostrato che il numero di linfonodi asportati è una variabile prognostica indipendente per i pazienti sottoposti ad intervento di esofagectomia; pertanto, nei pazienti operati senza trattamenti neoadiuvanti, devono essere asportati almeno 15 linfonodi per ottenere una stadiazione linfonodale adeguata. Analogamente, anche se il numero ottimale di linfonodi da asportare nei pazienti operati dopo chemio-radioterapia neoadiuvante non è noto, si raccomanda che vengano asportati almeno 15 linfonodi anche nei pazienti sottoposti a trattamenti neoadiuvanti.

I pazienti che dopo chemio-radioterapia con intento definitivo sviluppano una recidiva locale esofagea possono essere considerati per una chirurgia di salvataggio qualora la recidiva sia resecabile, non vi siano metastasi a distanza e il rischio anestesiochirurgico sia accettabile.

Nota 10: RADIO-CHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA

a) Chemioterapia:

CF (cisplatino+ fluorouracile, regime altamente emetizzante)

Cisplatino 75/100 mg/mq giorno 1 FU 1000 mg/mq in 24 h x 96 ore in infusione continua

La dose di cisplatino può essere frazionata in dosi giornaliere da 25 mg/mq si eseguono 4 cicli alle settimane 1-4 o 5-8 o 9 e 12 la Rt andrebbe associata dal primo ciclo.

b) Radioterapia

Dosi impiegate: 50.4 Gy (1.8 Gy/die) sulla malattia macroscopica (Tumore + linfonodi loco-regionali) + eventuale "boost" di 10-20 Gy (2 Gy/die) sul Tumore, mediante piccolo volume con tecnica a fasci esterni (ERT) oppure mediante brachiterapia endoluminale low dose rate (LDR) o, preferibilmente, high dose rate (HDR); in quest'ultima condizione la brachiterapia viene erogata dopo circa 2 settimane dal completamento della radioterapia esterna (ERT) e senza associazione chemioterapica.

Nota 11: RISPOSTA CLINICA COMPLETA

La valutazione dopo chemioradioterapia con intento curativo dei carcinomi squamosi dell'esofago cervicale è mirata alla ricerca di eventuali focolai residui di malattia a livello locoregionale o a distanza. I cCR sono quel gruppo di pazienti in cui le indagini di ristadiatione dopo trattamento non evidenziano segni di malattia residua. E' preferibile eseguire le indagini di ristadiatione dopo almeno 5 settimane dal termine della radioterapia al fine di ridurre al minimo le alterazioni flogistiche conseguenti al trattamento.

EGDS: deve essere eseguita al fine di evidenziare eventuali alterazioni della superficie mucosa ed eventuali stenosi. Devono essere eseguiti prelievi biotici multipli in ogni area sospetta e nella sede della pregressa neoplasia.

ECO-COLLO: eseguita di routine per escludere linfonodi latero-cervicali sospetti per localizzazione di malattia. Nel caso di linfonodi sospetti, può essere associata a agoaspirato (FNA).

TC TOTAL BODY con m.d.c.: è un'indagine necessaria in quanto consente, tramite un confronto con l'esame precedente, di valutare la riduzione della neoplasia primitiva e dei linfonodi locoregionali. E' inoltre necessaria per indagare la presenza di eventuali metastasi a distanza.

EUS: non è necessaria la sua esecuzione di routine per la ridotta accuratezza nel determinare la risposta alla chemioradioterapia (a causa delle alterazioni flogistiche conseguenti alla terapia). Può essere utilizzata come indagine di secondo livello per l'esecuzione di un FNA su linfadenopatie sospette evidenziate alla TC o alla PET/CT.

PET/CT: Il cambiamento di gradiente di concentrazione del desossifluoroglucozio (FDG) riscontrato nelle sedi di malattia (stadiazione basale vs. ristadiazione) consente di definire il grado di risposta metabolica al trattamento chemio-radioterapico definitivo. Si definisce:

- risposta completa (RC), l'assenza di gradiente patologico nel tumore primitivo e in eventuali linfonodi loco-regionali;
- risposta parziale (RP), la riduzione del gradiente patologico nelle sedi di malattia (in letteratura è riportata la riduzione almeno del 30%);
- malattia stabile e/o progressione (SD o PD), la persistenza o l'aumento del gradiente patologico nei reperti noti o del numero delle sedi di malattia.

Per evitare falsi positivi (es. esiti attinici nei tessuti nel campo di trattamento) si raccomanda di eseguire l'indagine almeno dopo 3 mesi dal termine della radioterapia. Per l'accurata valutazione della risposta al trattamento è raccomandato eseguire le indagini di stadiazione iniziale e dopo trattamenti presso lo stesso centro PET.

TIMING del follow-up con PET/CT.

Gli esiti dei trattamenti, in particolare la radioterapia, inficiano l'accuratezza diagnostica dell'imaging, in particolare quello morfologico, pertanto è raccomandata l'esecuzione di CT con mdc collo-torace-addome/PET-CT/ecografia del collo (NCCN guidelines, version 3.2015) ogni tre mesi per i primi due anni. Segue poi controllo annuale fino a 5 anni.

EUS/FNA come indagini di secondo livello.

La chirurgia di salvataggio è possibile solo nel caso di una recidiva locoregionale e prevede un'esofagectomia equivalente a quella proposta di routine (vedi sezione interventi).

Nota 12: CHIRURGIA DI SALVATAGGIO PER CA ESOFAGO CERVICALE TRATTATO CON CHEMIO-RADIOTERAPIA ESCLUSIVA

Le neoplasie dell'esofago cervicale e cervico-toracico che iniziano a meno di 5 cm dal SES devono essere trattate con chemio-radioterapia esclusiva, riservando la chirurgia di salvataggio per i pazienti che non ottengono una risposta clinica completa o che - dopo una iniziale risposta clinica completa - sviluppano una recidiva locale esofagea resecabile, in assenza di metastasi a distanza.

Nella maggior parte dei casi è indicato l'intervento di faringo-laringo-esofagectomia totale con ricostruzione della via digestiva mediante faringo-gastroplastica o faringo-colonplastica.

In casi selezionati, qualora siano indenni da malattia almeno 2 cm di esofago a monte dell'inlet toracico, è possibile eseguire una faringo-laringo-esofagectomia segmentaria cervicale con ricostruzione della via digestiva mediante autotrapianto libero (con microanastomosi vascolari) di ansa digiunale.

In casi selezionati, qualora siano indenni da malattia almeno i 2 cm più prossimali di esofago al di sotto dello sfintere esofageo superiore (SES), è possibile eseguire un'esofagectomia totale, conservando la laringe, ed eseguire l'anastomosi esofago-gastrica a livello del SES/parete laterale dell'ipofaringe.

In tutti i casi è sempre indicata la linfadenectomia laterocervicale bilaterale.

Nota 13: FOLLOW-UP NEOPLASIE ESOFAGO CERVICALE

CARCINOMA DELL'ESOFAGO CERVICALE	
TRATTATO CON CHEMIO-RADIOTERAPIA ESCLUSIVA	
FOLLOW UP - RACCOMANDAZIONI	
Controllo clinico	Ogni 3 mesi per 2 anni: poi ogni 6 mesi per altri tre anni
EGDS + BIOPSIE	Dopo 3 mesi, poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni
TAC collo-torace-addome superiore	Dopo 3 mesi, poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni
PET/CT	Dopo 3 mesi, poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni

Nota 14: RESEZIONE ENDOSCOPICA

La terapia endoscopica con intento curativo del cancro esofageo viene utilizzata per i tumori mucosi. Distinguere tra tumori mucosi e sottomucosi è di fondamentale importanza per l'esito della terapia endoscopica.

Le neoplasie in stadio T1a includono le lesioni confinate alla mucosa: M1 (intraepiteliali), M2 (invasione della lamina propria), o M3 (invasione della muscolaris mucosae).

Le neoplasie sottomucose o T1b vengono suddivise in Sm1 (invasione sottomucosa superficiale), Sm2 (invasione sottomucosa media), o Sm3 (invasione sottomucosa profonda).

Le neoplasie limitate alla sola mucosa (T1a) hanno un rischio estremamente basso di metastasi linfonodali mentre nelle lesioni caratterizzate da invasione sottomucosa (T1b) il rischio di metastasi linfonodali aumenta sensibilmente. La malattia metastatica è presente in circa il 21% delle lesioni Sm1 e fino al 56% di quelle Sm3.

Lesioni iniziali con invasione linfovaskolare o scarsamente differenziate sono generalmente considerate ad alto rischio di metastasi. Questi fattori enfatizzano la necessità di una accurata stadiazione mediante EUS e soprattutto dell'asportazione "en bloc" della lesione in modo da poter eseguire una valutazione istopatologica completa.

Le terapie endoscopiche vengono generalmente divise in resettive ed ablative. Ovviamente le terapie resettive consentono una accurata analisi istologica del pezzo resecato e quindi una corretta stadiazione.

La Resezione Mucosa Endoscopica (EMR) e la Dissezione Sottomucosa Endoscopica (ESD) consentono la rimozione mirata delle lesioni superficiali. LA EMR è indicata per le lesioni nodulari in ambito di esofago di Barrett e per le lesioni T1a nonché per la rimozione dell'esofago di Barrett senza

lesioni rilevate con displasia di alto grado. La ESD ha le stesse indicazioni ma viene preferita per lesioni maggiori di 2 cm o con iniziale interessamento sottomucoso T1b.

Le potenziali complicanze delle metodiche resettive endoscopiche sono il sanguinamento (10%), la perforazione (3%) e la formazione di stenosi (fino al 37%, a seconda della estensione della resezione). La maggioranza delle stenosi possono essere trattate mediante dilatazioni endoscopiche.

Casistiche giapponesi riportano percentuali di resezioni endoscopiche en bloc del 100% per i carcinomi squamosi dell'esofago, con tassi di resezioni curative dell'80%.

Le tecniche ablativo per l'esofago di Barrett (BE) e per il carcinoma intramucoso includono la terapia fotodinamica (PDT), la crioterapia, la coagulazione con Argon Plasma (APC), il trattamento con heater probe e la ablazione con radiofrequenza (RFA). Queste tecniche, in base alle varie indicazioni, possono essere usate da sole o in combinazione con le tecniche di resezione mucosa (EMR/ESD).

La selezione dei pazienti candidati alle terapie endoscopiche è particolarmente complessa in quanto dipende da fattori tumore-specifici, esofago-specifici e paziente-specifici.

Una recente pubblicazione ha evidenziato che la terapia endoscopica dell'adenocarcinoma esofageo iniziale insorto in esofago di Barrett è più costo-efficace della resezione chirurgica a parità di anni di vita guadagnati.

Nota 15: CRT ADIUVANTE – CT PERIOPERATORIA

- **CT perioperatoria (non si associa alla RT; evidenze solo per adenocarcinoma)**

ECF o ECX (regime altamente emetizzante 3 cicli post)

Epirubicina 50 mg/mq giorno 1

Cisplatino 60 mg/mq giorno 1

Fluorouracile 200 mg/mq infusione continua per 21 giorni riciclo ogni 21 giorni

Oppure

Capecitabina 625 mg/mq x27 giorni ogni 21

- **Chemioterapia adiuvante (evidenze solo per adenocarcinoma)**

Leucovorin + FU x 4 cicli con RT al secondo e terzo ciclo (mediamente emetizzante)

Leucovorin 20mg/mq/d x 5 giorni prima di FU in bolo

FU 425 mg/mq/d x 5 in bolo

Ciclo 2 ridurre dose di FU a 400 mg e giorni di somministrazione a 4 iniziando il primo giorno della RT (45 Gy in 25 frazioni settimane 5-9)

Ciclo 3 ridurre a 3 giorni e somministrare in concomitanza agli ultimi 3 giorni di RT

Ciclo 4 come il ciclo 1 ed eseguire 28 giorni dopo fine RT.

- **Radioterapia adiuvante (concomitante alla CT)**

50.4 Gy (1.8 Gy/die) su volumi che comprendono il letto operatorio/R1/R2 + i linfonodi loco-regionali.

Nota 16: FOLLOW-UP NEOPLASIE ESOFAGO TORACICO E CARDIAS

CARCINOMA DELL'ESOFAGO TORACICO E DEL CARDIAS	
FOLLOW UP - RACCOMANDAZIONI	
Tis - dopo resezione endoscopica	
EGDS	Ogni 6 mesi per 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni; ulteriori EGDS se presenza di Barrett
TAC torace- addome	raccomandata solo in base ad indicazione clinica
T1a - dopo resezione endoscopica	
EGDS	Dopo 4 mesi; poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni; ulteriori EGDS se presenza di Barrett
TAC torace-addome	Dopo 6 mesi; poi 1 volta all'anno fino ai 5 anni.
Tis, T1a N0 - dopo esofagectomia	
EGDS	A 6 mesi e a 1 anno, poi 1 volta all'anno per altri 4 anni
TAC torace-addome	raccomandata solo in base ad indicazione clinica

Dopo chemio-radioterapia definitiva	
Controllo clinico	A 3 mesi, poi ogni 4 mesi fino ai 2 anni poi ogni 6 mesi per altri tre anni
EGDS + BIOPSIE	Dopo 3 mesi poi ogni 6 mesi fino ai 3 anni poi 1 volta all'anno per altri 2 anni
TAC collo-torace-addome	Dopo 3 mesi, poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi 1 volta all'anno per altri 3 anni
PET/CT	Dopo 3 mesi poi ogni 6 mesi fino ai 3 anni successivamente solo in base ad indicazione clinica
Dopo chemio+<u>r</u>adioterapia neoadiuvante + esofagectomia	
Controllo clinico	Dopo 3 mesi, poi ogni 6 mesi fino ai 2 anni; poi ogni anno per altri 3 anni
EGDS	Dopo 6 mesi e a 1 anno successivamente solo in base ad indicazione clinica

TAC torace-addome	Ogni 6 mesi per i primi 3 anni; poi 1 volta all'anno per altri 2 anni;
PET/CT	Da eseguire, dopo la TAC, solo in presenza di indicazioni specifiche
<i>In generale</i>	
PET/CT	Da eseguire solo dopo la TAC, in casi selezionati
Altri esami strumentali	Solo in presenza di indicazioni cliniche specifiche
Marcatori tumorali	Utili solo se erano alterati prima della CRT e/o chirurgia; non raccomandati di routine per i pazienti con carcinoma epidermoide
Esami ematochimici	Da eseguire su indicazione clinica

Nota 17: CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee si intende l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita.

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e i sintomi, e migliora la sopravvivenza.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri:

- Malattia avanzata, non terminale

- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di quadri clinici complessi, quali:
 - dolore
 - disfagia
 - fistolizzazione tracheo-esofagea
 - dispnea
 - occlusione alte vie digerenti
 - denutrizione
 - distress psicologico
 - necessità di ricevere cure continuative.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente. Il team di cure simultanee costituito da:

- medico palliativista
- oncologo medico
- psicologo
- infermiere
- nutrizionista.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

Gli incontri hanno l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il database così ottenuto potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative.

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

NOTA 18: PRESA IN CARICO ONCOLOGICA

Il trattamento deve essere personalizzato al singolo paziente, in base agli eventuali trattamenti già eseguiti.

- **Chemioterapia**

CF, TCF, ECF, ECX sono i regimi in genere utilizzati nella malattia metastatica

Trastuzumab + CF per i pazienti con adenocarcinoma e iperespressione di Her2/neu (solo per adenocarcinoma).

Cisplatino 80 mg/mq /giorno 1

Fluorouracile 800 mg/mq/d ic di 120 ore o capecitabina 1000 mg/mq/x 2/d x 14 giorni

Trastuzumab 8 mg/mq/d 1 e 6 mg/mq cicli successivi

Riciclo ogni 21 giorni per 6 cicli nei pazienti responsivi continuare con trastuzumab fino a progressione.

Folfiri (mediamente emetizzante)

Irinotecan 180 mg/mq in 30' giorno 1

Leucovorin 400 mg/mq in 30 ' giorno1

Fluorouracile 400 mg/mq in bolo

Fluorouracile 2400 mg/mq in 46 ore

Riciclo ogni 14 giorni per un max di 12

Taxotere (mediamente emetizzante)

Taxotere 75 mg/mq ogni 21 giorni fino a PD

- **Radioterapia**

Ha lo scopo di risolvere sintomi quali disfagia da stenosi, dolore e sanguinamento; è possibile utilizzare schemi convenzionali o ipofrazionati in relazione al performance status e all'entità del sintomo.

Schedule possibili (ERT): 50.4 Gy (1.8 Gy/die); 30 Gy (3.0 Gy/die); 20 Gy (4.0 Gy/die).

Nei pazienti affetti da recidiva dopo EBR può trovare indicazione la brachiterapia.

Schedule possibili (BRT):

- 15-20 Gy in 2-4 frazioni con brachiterapia HDR; 25-40 Gy in 1 o 2 frazioni con brachiterapia LDR.

Pazienti non radiotrattati con lunga aspettativa di vita (>6 mesi): in questo setting di pazienti in cui l'evoluzione neoplastica non si è dimostrata particolarmente rapida, il trattamento radiante, pur rimanendo nell'ambito della palliazione, può essere intensificato con queste modalità:

- ERT 45-50 Gy (1.8-2 Gy/die) + BRT 10 Gy (HDR) o 20 Gy (LDR)
- ERT 30 Gy (3.0 Gy/die) + BRT 10-20 Gy (HDR/LDR).

NOTA 19: TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

I pazienti che presentano recidiva locoregionale o anastomotica isolata non sottoposti a precedenti CRT vanno valutati per presa in carico radioterapico-oncologica con intento curativo (vedi nota 6).

Nota 20: CURE PALLIATIVE

Come “Cure Palliative” si intende l’insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti neoplastici in fase avanzata di malattia, una volta esclusa la terapia antitumorale, si raccomanda l’attivazione di un programma di cure palliative con l’intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.

Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell’autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky <50.

Prognostico: previsione di sopravvivenza <3 mesi.

Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell’arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA (DI PROCESSO E DI ESITO)

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti. Le performance di PDTA verranno misurate attraverso indicatori sia di processo (che corrispondono a risultati intermedi di percorso) sia di esito. La scelta di selezionare indicatori di performance in larga parte misurabili attraverso i sistemi operativi aziendali (database aziendali) è funzionale a mettere le aziende nella condizione sia di implementare il set di indicatori sia di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Come evidenziato dalle tabelle, per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura, l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

NOME INDICATORE	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO	FONTE DATI
1.Intervento chirurgico per TM esofago(resezioni dell'esofago): volume di ricoveri	Trattamento chirurgico	Letteratura (Agenas)	>20 casi annui	Qualità chirurgia e riduzione mortalità a 30 giorni	Database amministrativi aziendali
2.Porzioni di pazienti che vengono discussi al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM	>90 %	Appropriatezza della diagnosi e cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
3.% resezioni chirurgiche R0	Trattamento chirurgico	Letteratura	>80 %	Qualità chirurgia	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
4.% pazienti operati con numero linfonodi esaminati >15	Trattamento chirurgico e anatomia patologica	Letteratura	100 %	Qualità chirurgia e anatomia patologica	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
5.% referti di anatomia patologica in cui è riportato il TRG (Tumor Regression Grade)	Stadiazione	Parere degli esperti	100 %	Appropriatezza della diagnosi e cura	Si tratta di un indicatore al momento non misurabile con i database amministrativi
6.Inizio radioterapia (CT-RT concomitante)neoadiuvante entro 5-6 settimane	Trattamentoterapeutico	Documento regionale	100%	Appropriatezza della cura	Database amministrativi aziendali
7.% decessi a 90 giorni dopo intervento di esofagoectomia	Trattamento chirurgico	Letteratura (Agenas)	< 5 %	Appropriatezza della chirurgia	Database amministrativi aziendali
8.% decessi intraospedaliero o entro 30 giorni dopo intervento di esofagoectomia	Trattamento chirurgico	Letteratura (Agenas)	< 3 %	Qualità della chirurgia	Database amministrativi aziendali

9.% pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento Palliativo	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
10.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento Palliativo	Letteratura documento regionale	< 10%	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database amministrativi aziendali