



TRATTAMENTO RADIO-CHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA ESOFAGEO

Comitato estensore (Gruppo di Lavoro Chemioradioterapia):

Laura Forti, Antonella Melano, Fernanda Migliaccio, Maria Tessa, Lucia Turri

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori dell'Esophago

Partecipanti:

Elena Agnello, Marco Allaix, Marco Francesco Amisano, Vincenzo Arena, Paolo Bellora, Simone Birolo, Ljevin Boglione, Michele Camandona, Giorgia Catalano, Sebastiano Cavalli, Viviana Contu, Franco Coppola, Pietro Cumbo, Giordana D'Aloisio, Fabio De Cesare, Lucia Evangelisti, Ivan Facilissimo, Elena Fea, Renato Ferraris, Concetta Finocchiaro, Laura Giovanna Forti, Mirella Fortunato, Flavio Fraire, Mauro Garino, Antonietta Garripoli, Sergio Gentili, Paolo Geretto, Francesco Giraldi, Angelica Hotca, Alessandro Lavagna, Daniela Marengo, Luca Mazza, Antonella Melano, Fernanda Migliaccio, Michela Mineccia, Sabrina Paonessa, Luca Panier Suffat, Luca Pellegrino, Ferruccio Ravazzoni, Fabrizio Rebecchi, Paola Riella, Renato Romagnoli, Maria Antonietta Satolli, Donatella Scaglione, Anna Lucia Segreto, Stefano Silvestri, Oscar Soresini, Pietro Sozzi, Elisa Sperti, Paolo Strignano, Maria Tessa, Lucia Turri, Giorgio Verros

Aggiornamento 2018

Trattamento Radio-Chemioterapico Neoadiuvante:

INDICAZIONI (NCCN 2018, AIOM 2018, ESMO 2016)

Carcinoma dell'esofago in stadio localmente avanzato: **v. flow chart.**

ISTOTIPO/SEDI DI MALATTIA

La sede cervicale generalmente è suscettibile di trattamento radiochemioterapico esclusivo con intento radicale, avendo una prognosi diversa, più simile a quella del carcinoma squamoso dell'ipofaringe. In alcuni centri, in base all'esperienza del chirurgo e alla collaborazione con ORL, in casi selezionati anche il tumore con sede cervicale può essere operato (stadio I) ed è, quindi, suscettibile di trattamento neoadiuvante in base allo stadio.

Riguardo alle altre sedi, non si dovrebbero fare differenze fra adenocarcinoma e carcinoma squamoso.

STADIAZIONE RICHIESTA: MINIMA E OTTIMALE

Solo l'ecoendoscopia consente di differenziare correttamente i T1-T2 dai T3 e gli N0 dagli N1; l'introduzione della TC-PET ha in realtà migliorato le possibilità stadiative per la sede N. In assenza di ecoendoscopia, quindi, la discussione GIC deve affrontare il problema di un trattamento trimodale in quasi tutti i casi, eccezion fatta per quelli molto avanzati (T4) o in condizioni cliniche molto precarie, in cui il primo obiettivo deve essere la palliazione.

Stadiazione minima (ancora accettabile solo se pz non fit per chirurgia o già mts): EGD, TC collo + torace + addome superiore, FDG-PET se è ipotizzabile un trattamento trimodale

Stadiazione ottimale: EGD, TC collo+torace+addome superiore, ecoendoscopia, FDG-PET, Tracheobroncoscopia con brushing e/o biopsia per neoplasie sovracarenali M0 o se dubbia infiltrazione bronchiale.

TRATTAMENTI MULTIMODALI

La chemioradioterapia preoperatoria, seguita dall'intervento chirurgico, resta attualmente l'approccio di scelta nel tumore esofageo resecabile (sia con istologia spinocellulare sia adenocarcinoma), approccio certamente da preferire per tumori ad estensione locoregionale.

Già le **metanalisi di Urschel 2003 e Fiorica 2007** avevano dimostrato che il trattamento trimodale riduce significativamente la mortalità a 3 anni e il tasso di recidive locoregionali rispetto alla sola chirurgia.

Inoltre **Swisher nel 2010** ha dimostrato con il trattamento integrato radiochemioterapico un incremento delle pCR (28% vs 4%) e della OS a 3 anni ((48% vs 29%) rispetto alla sola CT preoperatoria.

La meta-analisi di Sjoquist del 2011, con valutazione di 12 trials randomizzati, ha confermato il beneficio di sopravvivenza nel tumore resecabile.

Van Hagen nel 2012 ha dimostrato nel **CROSS trial** (studio multicentrico randomizzato di fase III) che la radiochemioterapia preoperatoria con carboplatino e paclitaxel ha significativamente incrementato la OS e la DFS rispetto alla sola chirurgia nei pazienti con tumori esofagei T2-3, N0-1, M0 o della giunzione gastroesofagea (368 pazienti: 75% con adenocarcinoma e 23% con tumore spinocellulare). Il tempo mediano di sopravvivenza è risultato di 49 mesi nel braccio RTCT rispetto al braccio di sola chirurgia. Le resezioni R0 sono state più alte nel gruppo RTCT (92% vs 69%). Il tasso di sopravvivenza a 1-2-3 e 5 anni è stato rispettivamente dell'82%,67%,58% e 47% rispetto alla sola chirurgia 70%,50%,44%,34%.

Si è ottenuto un maggior tasso di pCR nei pazienti con tumore spinocellulare rispetto all'adenocarcinoma (49% vs 23%), ma il tipo istologico non è risultato essere un fattore prognostico per la sopravvivenza.

Il tasso di recidive dopo un follow up minimo di 2 anni è risultato 35% nel braccio di RTCT preoperatoria vs 58% nel gruppo di sola chirurgia

Bloom nel 2014 ha comparato i due regimi più utilizzati di CT preoperatoria associata a RT (Carboplatino e Paclitaxolo vs CDDP-5FU) ottenendo una efficacia simile in OS e PFS, ma con una minore tossicità sistemica a favore del primo regime.

Infine **Shapiro** su The Lancet Oncology nel 2015 ha pubblicato i risultati a lungo termine del CROSS trial: dopo 84,1 mesi (3 anni e mezzo) ha confermato il vantaggio in OS per il trattamento RTCT seguito da chirurgia per i tumori esofagei operabili o della giunzione esofagogastrica.



In corso di valutazione in **SANO trial** possibilità di evitare chirurgia nel caso di risposta completa dopo radiochemioterapia (Noordman 2018).

MODALITÀ E DOSI DI RT

RT ESTERNA:

VOLUMI: La delimitazione dei volumi da irradiare è basata sull'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) n. 50-62-83.

ORGANI A RISCHIO: tessuti sani adiacenti alla massa neoplastica: cuore, polmoni, trachea, bronchi, fegato e midollo spinale.

TECNICHE:

Lo standard è da considerarsi la 3DCRT, che è effettuabile in tutti i Centri di Radioterapia del Piemonte, possibilmente assistita dall'Image Guided Radiotherapy (IGRT). Una radioterapia tecnicamente più avanzata, ovvero la radioterapia volumetrica ad archi con intensità modulata (**VMAT guidata dalle immagini (IGRT)**), sembra presentare nei confronti della radioterapia con intensità modulata statica (IMRT) e ancor più della radioterapia 3D conformazionale (3D-RT), una copertura della dose più omogenea nell'ambito del volume bersaglio irradiato e un maggior risparmio degli organi/tessuti sani (polmoni, cuore, midollo).

Il vantaggio di queste ultime tecniche più sofisticate si ha soprattutto nei casi non operabili, in cui la dose-escalation con i fasci esterni, specie nei casi N+, è più agevole e consente un maggior risparmio dei tessuti sani.

IGRT/VMAT consente la somministrazione di dosi differenti a volumi diversi durante le stesse sedute di irradiazione con possibili programmi di dose-escalation radioterapica grazie alla possibilità di somministrare boost concomitanti sulla malattia tumorale senza gravare sui tessuti sani.

In casi selezionati una ulteriore ottimizzazione nel boost è possibile ottenerla con la IORT (radioterapia intraoperatoria, cfr allegato IORT). La brachiterapia (cfr allegato brachiterapia) può avere maggiore ruolo nella palliazione.

DOSI

Dose di radioterapia in trattamento neoadiuvante:

50.4-50Gy (1.8Gy/die – 2Gy/die) se associata a cisplatino e fluorouracile

41.4Gy (1.8Gy/die) se associata a carboplatino e paclitaxel settimanali (SCHEMA CROSS)

Dose di radioterapia trattamento esclusivo:

50.4Gy – 50Gy (1.8Gy/die – 2Gy/die)

Dosi più elevate (60Gy) potrebbero essere indicate per i tumori dell'esofago cervicale, +/- 3 cicli di Chemioterapia (di cui 2 concomitanti)

Dose nel postoperatorio: 50 Gy (40 Gy + boost)

Dose in palliazione: 50.4-56 Gy con 1.8-2 Gy/fr +/- CT radio sensibilizzante (CDDP/Carboplatino settimanale) o a scopo antalgico 30 Gy 3 Gy/fr.

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE INTEGRATA A RT

- Carboplatino[AUC 2 mg/mL per min] e paclitaxel [50 mg/m²] : 5 cicli settimanali ev, previa preparazione antiallergica
- Cisplatino 100 mg/m² on day 1 + 5FLUOROURACILE 1gr/m² in i.c 96h . Primo ciclo in concomitanza con inizio RT. Totale 2 cicli.

TERAPIA DI SUPPORTO durante qualsiasi trattamento il supporto nutrizionale ed antalgico sono fondamentali. Il paziente deve, quindi, essere valutato dal dietologo, al momento della diagnosi, prima di iniziare il trattamento.

In base alle condizioni nutrizionali basali del paziente porrà indicazione a semplice supporto dietistico oppure alla programmazione di supporto avanzato (NE/NPT).

RIVALUTAZIONE POST-TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

La ristadiatione per valutare la risposta e il successivo planning terapeutico è prevista **dopo 4-6 settimane** dal termine RT-CT con:

- EGDS
- TC collo-torace-addome superiore con mezzo di contrasto.
- Valutazione nutrizionale
- Esami ematici di routine

Se RC o RP intervento chirurgico entro 8 settimane dal termine RT-CT neoadiuvante

Se PD o SD :avviamento a visita per cure palliative.

ALLEGATO BRACHITERAPIA: Nel corso dell'ultimo decennio l'utilità della brachiterapia endoesofagea si è andata precisando e restringendo ad alcune specifiche indicazioni, anche se per nessuna di queste si è raggiunta una evidenza scientifica superiore al grado C:

1. in Giappone essa viene routinariamente impiegata come trattamento esclusivo o come sovradosaggio dopo RT esterna nei casi di carcinoma esofageo superficiale (SEC) non operati per scelta, età o per controindicazioni internistiche (Murakami, Tamaki), ma questo tipo di presentazione clinica da noi è molto raro; va comunque tenuto presente come alternativa alle mucosectomie, o come completamento in caso di mucosectomia con margini profondi positivi (evenienza per noi più frequente). Il tasso di controllo locale ottenuto in queste situazioni è del 60-80%; come terapia di rattrapage in zone precedentemente irradiate con fasci esterni, ottiene una risposta completa nel 53% dei casi, ma la sopravvivenza a 1 anno è solo del 31.5% e il rischio di tossicità severa è del 23% (Hennequin).
2. come sovradosaggio dopo radioterapia esterna (per lo più associata a chemioterapia) ha dato risultati contrastanti a seconda delle casistiche considerate: è sicuramente da non praticare se è previsto un tempo chirurgico, mentre come metodo per incrementare la dose al T in assenza di chirurgia si è rivelata utile e scevra di complicazioni solo in casi ben selezionati, e non è raccomandabile come approccio generale di principio (Muijs). Uno studio randomizzato giapponese che paragonava in 103 pazienti il boost con brachiterapia e quello con fasci esterni dopo 60 Gy non ha riportato differenze nella sopravvivenza globale, ma in quella causa specifica negli stadi I-II a favore della brachiterapia; uno studio prospettico RTOG che ha valutato chemioradioterapia seguita da boost con brachiterapia non ha ottenuto differenze nella sopravvivenza rispetto alle serie storiche ma un maggior tasso di tossicità severa (Hennequin).
3. l'indicazione universalmente più accertata è nella palliazione, sia in pazienti non ancora trattati che nelle recidive dopo radioterapia esterna eseguita a dosi non massimali, in sinergia o in alternativa agli stent metallici: diversi studi, fra cui uno randomizzato (Homs) hanno mostrato che rispetto allo stent la palliazione della disfagia dopo brachiterapia è meno immediata ma più duratura, e consente di procrastinare il posizionamento dello stent, consentendo anche un'alimentazione più varia e naturale; viene quindi preferita allo stent nei pazienti con un'aspettativa di vita maggiore.

Più recentemente, una review della Cochrane conclude che la brachiterapia è superiore allo stent sia in termini di qualità di vita che di sopravvivenza (Dai). I due approcci sono stati invece combinati in uno studio randomizzato che confronta il laser solo o seguito da brachiterapia, dimostrando che la combinazione ottiene una palliazione migliore ((Rupinski). Per quanto riguarda le modalità di frazionamento della dose, da una revisione sistematica e metanalisi di 6 studi prospettici pubblicata nel 2017 (Fuccio), emerge che i risultati migliori in termini di controllo della disfagia a 3 e 6 mesi si ottengono con dosi totali da 18 a 21 Gy (84% di risposta completa a 3 mesi) suddivise in frazioni di 5-7 Gy al massimo, e non con le sedute uniche (50% di risposta completa a 3 mesi con 12 Gy). Complessivamente, la brachiterapia ottiene una riduzione della disfagia in più dell'80% dei casi, con una durata media della palliazione di 214 giorni (Hennequin).

BRACHITERAPIA DOVE? In Piemonte la brachiterapia dell'esofago è eseguibile presso la SOC di Radioterapia dell'Ospedale di Asti e presso la SOC di Radioterapia dell'Ospedale di Cuneo.

ALLEGATO RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La radioterapia intraoperatoria (IORT), consiste nell'erogare, generalmente dopo l'escissione della neoplasia, e, comunque, contestualmente all'intervento chirurgico, una singola dose elevata di radiazioni selettivamente sul letto tumorale. Dal punto di vista radiobiologico, una singola dose di IORT corrisponde a circa 2-3 volte la stessa dose erogata a fasci esterni (2).

E' impiegata come modalità di somministrazione di dosi ulteriori di radiazioni in pazienti già sottoposti a radioterapia neoadiuvante a fasci esterni o come boost anticipato dell'irradiazione postoperatoria al fine di il controllo locale di malattia. La visualizzazione diretta del letto tumorale, permette di ottimizzare l'irradiazione, riducendo il geographical miss. Il vantaggio temporale consiste, oltre alla riduzione del tempo di trattamento, nella possibilità di irradiazione del letto tumorale al tempo zero, cioè prima che eventuali focolai di malattia subclinica o sedi di residuo macroscopico residui si accrescano.

Durante l'irradiazione intraoperatoria, è possibile, inoltre, la schermatura e/o il displacement delle strutture potenzialmente danneggiabili interposte tra il tumore e la superficie cutanea, minimizzando, così, la probabilità di effetti collaterali.

La IORT ha il vantaggio di somministrare dosi addizionali anche in quelle zone difficilmente radicalizzabili per via chirurgica o con EBRT a causa degli organi a rischio. La linfadenectomia estesa, ad esempio, può aumentare la sopravvivenza libera da malattia, ma tale metodica è però gravata da tossicità polmonare importante nel post intervento (3). La disponibilità dell'irradiazione postoperatoria potrebbe consentire linfadenectomie meno estese, ottenendo un miglior controllo locale senza maggior tossicità.

Dalle esperienze di Arimoto (4), Hosokawa (5), Miller (6) e Maruami (7)], emerge variabilità delle dosi somministrate, da 10 a 25 Gy, tutte comunque sufficienti a migliorare il controllo locale. Dosi superiori a 20 Gy hanno registrato un maggiore tasso di ulcere tracheali. Le sedi trattate sono risultate disomogenee, variando dai linfonodi mediastinici a quelli addominali.

Recentemente su Minerva Medica 2017 è stata pubblicata da Gao P et altri (9) una metanalisi sulla radioterapia intraoperatoria nel tumore gastrico (9 studi) ed esofageo (2 studi). In totale 1581 pazienti studiati, 570 sottoposti a IORT vs 1011 nel gruppo di controllo. Dall'analisi dei risultati si evince che la IORT non impatta sul miglioramento della OS, ma in alcuni stadi avanzati dimostra di migliorare il controllo locale, senza un aumento del rischio di complicanze.

La IORT rappresenta, dunque, uno tra i più interessanti modelli di integrazione terapeutica e può aumentare l'efficacia della tradizionale associazione tra chirurgia e radioterapia.

L'utilizzo della IORT nel trattamento del tumore esofageo è da considerare una metodica di intensificazione della dose (boost) ai fini di ottenere un maggior controllo loco-regionale della malattia minimizzando la probabilità di effetti collaterali.

IORT DOVE: in Piemonte l'acceleratore dedicato per IORT è disponibile presso il Centro di Novara.

BIBLIOGRAFIA RADIOTERAPIA ESTERNA

- AIOM linee guida 2018.
- 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;6:659-68.
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 305–314.
- Courrech Staal EF, Aleman BM, Boot H, et al. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:1482–96.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11–20.
- Enestvedt CK, Perry KA, Kim C, et al. Trends in the management of esophageal carcinoma based on provider volume: treatment practices of 618 esophageal surgeons. *Dis Esophagus.* 2010;23:136–44.
- Fogh SE, Yu A, Kubicek GJ, et al. Do elderly patients experience increased perioperative or postoperative morbidity or mortality when given neoadjuvant chemoradiation before esophagectomy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1372–6.
- ICRU 50 , 62 e 83 : www.icru.com
- John D. Urschel, Hari Vasan, B.Sc A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for respectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003, 185:538–543.
- Markar S, Gronnier C, Duhamel A et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015; 33: 3866–3873.
- Markar SR, Gronnier C, Pasquer A et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; 56: 59–68.
- Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A et al: Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A et al: Radiother Oncol* 2001 Dec 101 (3), 431-437.
- Minn AY, Su Z et al: Multimodality treatment with intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer. *La TH, Minn AY, Su Z et al: Dis Esophagus* 2010 May 23 (4), 300-308.

- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology. Esophageal cancer. Available at: <http://www.nccn.org>. 2018 Multimodality Treatment in Esophageal Cancer.
- Noordman Bo Jan , Spaander Manon C W et al. for the SANO study group: Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO):a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 2018 , 19 :965-974.
- Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090–1098.
- Stahl M, Budach W, Meyer HJ, et al. Esophageal cancer: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v46–9.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin,fluorouracil,radioterapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–2084.
- van Meerten E, van der Gaast A, Tilanus HW et al (2009) Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience. *J Surg Oncol* 2009, 100:32-7.
- Yang GY, McClosky SA, Khushalani NI: Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers. Yang GY, McClosky SA, Khushalani NI: *Gastrointest Cancer Res* 2009 Mar 3 (2 suppl,) S6-S10.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715–21.
- Welsh J, Palmer MB, Ajani JA et al:Esophageal cancer dose escalation using a simultaneous integrated boost technique. Welsh J, Palmer MB, Ajani JA et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jan 1, 82 (1), 468-474.

BIBLIOGRAFIA BRACHITERAPIA

- Dai Y, Li C, Xie Y et al: Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Data Base Syst Rev 2014 ; 10: CD005048.

- Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A et al: Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Radiotherapy and Oncology 122 (2017) 332-339.

- Hennequin C, Guillermin S, Wong S, Quéro L: Endoluminal brachytherapy: bronchus and oesophagus – Cancer/Radiothérapie 22 (2018) 367-371.

- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al: Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomized trial. Lancet 2004, 364: 1497-1504.

- Muijs C, Beukema J, Mul V et al : External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma. Radiother Oncol 2011 Aug 30 (Epub ahead of print).

- Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I et al: Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. Int J Clin Oncol 2011 jul 12 (Epub ahead of print).

- Nag P, Gurjar OP, Bhandari V et al: Intraluminal brachytherapy boost following external beam radiotherapy with concurrent chemotherapy of oesophagus carcinoma: Results of a prospective observational study. Cancer/Radiothérapie 22 (2018) 163-166.

- Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J et al: Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1612-20.

- Sur RK, Levin CV, Donde B et al: Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma- an International Atomic Energy Agency study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 127-33.

- Tamaki T, Ishikawa H, Takahashi T et al: Comparison of efficacy and safety of low-dose-rate vs high dose-rate intraluminal brachytherapy boost in patients with superficial esophageal cancer. Brachytherapy 2011 jun 21 (Epub ahead of print).

BIBLIOGRAFIA IORT

- X. Gao et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal Junction carcinoma. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2007; 67 (2): 389 – 396.
- Okunieff P, Sundararaman S, Chen Y: Biology of large dose per fraction radiation therapy, in Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, et al (eds): *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*. Totowa, NJ, Human Press, 1999, pp 25-46).
- S. Sharma et al. Patterns of lymph nodes metastasis in 3 field dissection for carcinoma in the thoracic esophagus. *Surg today* 1994; 24: 410 – 414.
- Arimoto Takuro, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Hosokawa M, Kaneko Y. Intraoperative radiotherapy for esophageal carcinoma, significance of IORT dose for the incidence of fatal tracheal complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1063-1067.
- M. Hosokawa et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve –sparing three – field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. *Cancer* 1999; 86 (1): 6 – 13.
- R. C. Miller et al. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas. *Diseases of the Esophagus* 2006; 19: 487 – 495.
- Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T, Okamoto Y, Mizowaki T, Kusumi F, *et al.* Intraoperative radiotherapy for abdominal lymphatic system in patients with esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 1999 ; 12 : 270-5.
- Rapporto ISTISAN 03/1 IT " Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia Intraoperatoria". A cura di Antonella Rosi e Vincenza Viti. Laboratorio di Fisica. Istituto Superiore di Sanità " 2003.
- Gao P. et al : metanalisi sulla radioterapia intraoperatoria nel tumore gastrico (9 studi) ed esofageo (2 studi). *Minerva Medica* 2017 Feb; 108(1): 74-83.