



GRUPPO DI STUDIO

TUMORI DELL'ESOFAGO

**TUMORE DELL'ESOFAGO:
chemioradioterapia**

Documento redatto da:

Dr.ssa M. Schena

Oncologia Medica I. Presidio Ospedaliero Molinette – Torino

Dr.ssa M. Tessa

Radioterapia ASL Asti

Prof. M. Krengli

Radioterapia AOU Maggiore della Carità – Novara

Dr.ssa L. Turri

Radioterapia AOU Maggiore della Carità – Novara

Dr.ssa L. Forti

Oncologia Medica. AOU Maggiore della Carità – Novara

Dipartimento interaziendale ed interregionale
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Presidio Ospedaliero Molinette
C.so Bramante n. 88 – 10126 Torino
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

GIC ESOFAGO

GRUPPO DI LAVORO – CHEMIORADIOTERAPIA -

Dott.ssa Marina Schena - Torino

Dott.ssa Maria Tessa - Asti

Prof. Marco Krengli - Dott.ssa Lucia Turri - Novara

Dott.ssa Laura Forti – Novara

Il tumore dell'esofago

Il tumore dell'esofago rappresenta la settima causa di morte per cancro nel mondo. La sua incidenza varia tuttavia considerevolmente nelle diverse aree geografiche. Nei paesi occidentali negli ultimi anni si è osservato un progressivo decremento di incidenza di carcinomi ad istotipo squamoso ed un parallelo incremento di incidenza di adenocarcinomi [1-2].

Oltre metà dei pazienti presentano alla diagnosi uno stadio di malattia localmente avanzato o presenza di metastasi a distanza. La prognosi di questi pazienti è scadente con sopravvivenze a 5 anni rispettivamente inferiori al 18 e al 3% [3].

In Piemonte negli ultimi anni (2006-2008) si è osservato un modico decremento dei tassi di incidenza (7,1) e mortalità (6,6) per il carcinoma dell'esofago nel sesso maschile mentre rimangono stabili (2,3 e 1,7 rispettivamente) i dati per il sesso femminile, con un modesto miglioramento della sopravvivenza a 5 anni (dal 2,5 del 1985 al 8,2 del 2008 per l'uomo e dal 16,8 al 20,2 per la donna) che rimane tuttavia insoddisfacente (CPO, Registro Tumori, Torino).

Allo scopo di migliorare la sopravvivenza nella malattia localmente avanzata sono state proposte strategie di trattamento multimodale alternative al solo trattamento chirurgico [4] e la maggior parte dei trials randomizzati effettuati negli ultimi 20 anni ha confermato l'utilità e l'efficacia del trattamento trimodale, che prevede un approccio chemio-radioterapico neoadiuvante, seguito dalla chirurgia [5-10]. Una metanalisi ha dimostrato che il trattamento neoadiuvante determina una percentuale di chirurgia radicale significativamente superiore ($P < 0.001$) e migliora la sopravvivenza a tre anni (odds ratio 0,66; $P = 0.016$) [11]. Attualmente le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomandano il trattamento neoadiuvante radiochemioterapico (RT/CT) seguito da chirurgia come trattamento standard nel carcinoma dell'esofago localmente avanzato [12-13]. Esistono tuttavia anche pareri discordanti che sottolineano il possibile impatto negativo del trattamento RT/CT neoadiuvante sulla sicurezza e fattibilità del successivo trattamento chirurgico [14-15]. Non solo ma un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza si osserva soprattutto nei pazienti che raggiungono una risposta patologica completa dopo il trattamento neoadiuvante [8-9] facendo quindi emergere la necessità di avere a disposizione fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento RT/CT. La Tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET) è stata proposta nella valutazione precoce dei pazienti responsive a RT/CT [16] mentre marcatori bio-molecolari quali l'iperespressione di epidermal growth factor receptor (EGFR) o l'amplificazione di EGFR or HER2, individuati come possibili fattori prognostici non sono attualmente entrati a far parte della pratica clinica [17-19].

Legenda: in rosso le possibili aggiunte, in blu tra parentesi le possibili cancellazioni, in giallo i commenti

Il trattamento Radio-Chemioterapico Neoadiuvante:

- INDICAZIONI (secondo LG NCCN)

Carcinoma dell'esofago in stadio localmente avanzato: $T \geq 2$, ogni N,M0 (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 ca squamoso dell'ipofaringe. In alcuni centri, in base all'esperienza del chirurgo e alla collaborazione con ORL, anche il tumore con sede cervicale può essere operato 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 stadiali 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 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, TAC collo +torace + addome superiore, FDG-PET se è ipotizzabile un trattamento trimodale

Stadiazione ottimale: EGD, TAC collo+torace+addomesuperiore, ecoendoscopia, FDG-PET

- MODALITÀ E DOSI DI RT

RT ESTERNA: VOLUMI: La delineazione dei volumi da irradiare è basata sull'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)-50, che distingue il «gross tumor volume» (GTV); «clinical target volume» (CTV) e il «planning target volume» (PTV). Il GTV dovrebbe includere il tumore primitivo e i linfonodi regionali identificati con esami strumentali come TC, EUS, PET/TC; il CTV dovrebbe includere le aree non ancora interessate macroscopicamente dalla neoplasia ma a rischio di sviluppo di malattia microscopica: dovrebbe comprendere il tumore più un margine(non sempre fattibile in base alla sede del T) craniale e caudale di 5 cm e un margine radiale di 1,5-2cm. Nella pratica clinica è inoltre accettata l'aggiunta del boost con un volume che ricopre l'intero GTV con 2 cm di diametro in tutte le direzioni. Per quanto riguarda i linfonodi inclusi nel CTV, quelli periesofagei sono sempre compresi, mentre i volumi cambiano significativamente nel tratto cervicale, dove vengono incluse le fosse sovraclavari mediali, e in quello distale, dove sono compresi i celiaci e si può arrivare sino ai linfonodi della piccola curva gastrica in caso di interessamento del cardias; ad ogni modo l'integrazione della PET/TC e dell'EUS nella pianificazione del trattamento permettono di ottenere una delineazione più precisa e individuale dei rispettivi volumi da irradiare.

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

TECNICHE: standard è da considerarsi la 3DCRT, che è effettuabile in tutti i Centri di Radioterapia del Piemonte, possibilmente assistita dall'Image Guided Radiotherapy (IGRT); ulteriore ottimizzazione nel boost si ottiene con la IORT (radioterapia intraoperatoria) o con tecniche speciali realizzabili con la IMRT, tomoterapia o l'arc-therapy. Il vantaggio di queste ultime tecniche più sofisticate si ha soprattutto nei casi non operati, in cui la dose-escalation con i fasci esterni, specie nei casi N+, è più agevole e consente un maggior risparmio dei tessuti sani.

DOSI :

- in fase neoadiuvante 44 Gy 2 Gy/fr (+/- sovradosaggio di 10-15 Gy con IORT se disponibile) concomitante a 2 cicli di chemioterapia; la dose può arrivare a 50 Gy se non è associata IORT.
- nei casi esclusivi senza intervento chirurgico: 60-66 Gy con 1.8-2 Gy/fr (40-44 Gy + 20-25 Gy boost) (valutare eventuale sovradosaggio con brachiterapia nei casi in cui non siano fattibili EBRT o altre tecniche speciali di RT esterna, IMRT) +/- 3 cicli di Chemioterapia (di cui 2 concomitanti)
- nel postoperatorio: 50 Gy (40 Gy + boost)
- nei casi palliativi: 50-56 Gy con 1.8-2 Gy/fr +/- CT radio sensibilizzante (CDDP/Carboplatino settimanale) o a scopo antalgico 30 Gy 3 Gy/fr.

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);
- 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);
- 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. Un recente studio ha invece combinato i due approcci, facendo seguire allo stent una brachiterapia in seduta unica (Bergquist).

BRACHITERAPIA DOVE? In Piemonte la brachiterapia dell'esofago è eseguibile presso la SOC di Radioterapia dell'Ospedale di Asti, dove la collaborazione consolidata con la Gastroenterologia rende il trattamento di routine, pur nelle sue selezionate indicazioni.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

Il carcinoma esofageo è una neoplasia la cui prognosi è gravata da un elevato rischio di recidiva loco-regionale (50% di possibilità di recidiva con sola radioterapia, e del 26% con l'associazione di chemioterapia [1] e di metastatizzazione linfonodale mediastinica precoce. 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. 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.

I vantaggi della IORT sono vari: anzitutto, 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. Dal punto di vista radiobiologico, una singola dose di IORT corrisponde a circa 2-3 volte la stessa dose erogata a fasci esterni [2]. Inoltre, durante l'irradiazione intraoperatoria, è possibile 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. L'impiego di elettroni ad alta energia, prodotti da acceleratori lineari dedicati collocati direttamente in sala operatoria, contribuisce a minimizzare l'esposizione dei tessuti sottostanti la regione irradiata.

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. 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.

Per quanto concerne la IORT, l'esperienza di Arimoto [4] su 62 pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato potenzialmente resecabile, ha dimostrato che la somministrazione intraoperatoria di 20 Gy combinata con l'esofagectomia totale modificata, permetteva di ottenere un buon controllo locale, minimizzando la probabilità di ulcere tracheali (che è direttamente correlata con l'impiego di dosi superiori a 20 Gy).

Hosokawa e collaboratori [5] hanno dimostrato che la linfadenectomia cervicale, toracica e addominale, seguita dalla IORT a dosi non inferiori a 15 Gy sul mediastino superiore e dalla radioterapia postoperatoria, riduce le recidive cervicali e mediastiniche, previene la paralisi delle corde vocali e riduce la tossicità polmonare. Dai dati di letteratura [6], emerge che la IORT, effettuata sui linfonodi mediastinici, possa aumentare il controllo locale di malattia influenzando sia sulla sopravvivenza globale sia su quella libera da malattia.

Nello studio di Miller e collaboratori [7], 50 pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea e dello stomaco erano sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia preoperatoria e successivamente a IORT con dosi 10-25 Gy. Nei pazienti con tumore localmente avanzato, l'approccio comprendente la IORT, pur non influenzando la sopravvivenza globale (condizionata, infatti, dal rischio di metastasi), rappresentava un mezzo efficace per ridurre il rischio di recidive locali. Nei pazienti con tumore recidivo dopo un lungo intervallo libero da malattia, la IORT poteva rappresentare un'utile terapia di salvataggio.

Maruami [8], ha dimostrato che nei pazienti sottoposti a chirurgia, chemioterapia e IORT 20-23 Gy), la percentuale di recidiva ai linfonodi addominali era inferiore ($p=0.048$) rispetto ai pazienti non sottoposti a IORT, senza osservare differenze in sopravvivenza.

In sintesi, non esistono evidenze particolarmente recenti sull'impiego della IORT nel trattamento del tumore esofageo. Quello che emerge dai dati della letteratura è che non esiste omologia nella dose impiegata che varia da 10 a 25 Gy. Tali dosi si sono dimostrate sufficienti nel migliorare il

controllo locale e dosi superiori a 20 Gy si caratterizzano per un maggiore tasso di complicanze (ulcere) tracheali. Ulteriore disomogeneità è relativa alle sedi trattate intraoperatoriamente, variando dai linfonodi mediastinici a quelli addominali.

La IORT rappresenta 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.

SEDE: il campo di irradiazione della IORT può comprendere sia la regione del tumore, sia le stazioni linfonodali mediastiniche o addominali o cervicali sulla base della sede della neoplasia

Tecnica IORT utilizzata presso il Centro di Novara

Acceleratore dedicato "Mobetron":

Collimatore: 3-5.5cm

Angolo 0°-30°

Elettroni 6-12 MeV

Tempo:

dopo resezione del T primitivo e dissezione linfonodale con preservazione del n. laringeo ricorrente.

Dose:

10-15 Gy

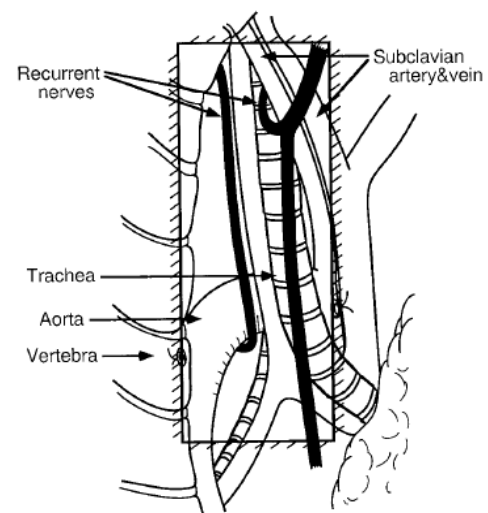


FIGURE 1. Operative field during intraoperative radiation therapy in the left decubitus position. The right lungs were collapsed using a selective ventilation.

IORT DOVE? In Piemonte la IORT nel trattamento dei tumori esofagei viene al momento utilizzata presso la Radioterapia dell'Università di Novara.

CHEMIOTERAPIA

-Il trattamento chemioterapico per il carcinoma dell'esofago in fase localmente avanzata prevede la somministrazione di farmaci tradizionalmente impiegati in questa patologia quali cisplatino e 5fluorouracile.

-La modalità di somministrazione ottimale deve essere considerata quella concomitante al trattamento radioterapico.

-Le dosi e la schedula dei chemioterapici da preferire sono:

cisplatino 75-100 mg/m² giorno 1

5fluorouracile 750 –1000 mg/m²/die in infusione continua in elastomero nei giorni 1-4

-Il trattamento viene ripetuto ogni 28 giorni per un numero di 3-4 cicli

-Nei trattamenti palliativi valutare il possibile utilizzo di CDDP 40 mg/m²/settimana come radio sensibilizzante .

NB In casi di funzionalità renale depressa il Cisplatino è sostituito dal Carboplatino AUC5 g1 + 5FU 1000 mg/750 mg/m²) gg 1-4 in i.c.

La terapia di supporto durante il trattamento radiochemioterapico

Il supporto nutrizionale ed antalgico sono fondamentali durante il trattamento.

Il paziente deve quindi essere valutato nell'ambito del team multidisciplinare dal dietologo che valutate le condizioni nutrizionali basali del paziente porrà indicazione a semplice supporto dietistico oppure alla programmazione di supporto avanzato.

RIVALUTAZIONE POST-TRATTAMENTO

Dopo Trattamento neoadiuvante la ristadiazione per valutare la risposta e il successivo planning terapeutico è prevista dopo 30 giorni dal termine RT-CT con:

- EGDS e
- TC torace-addome sup con mdc.
- Valutazione nutrizionale
- Esami ematici di routine

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

Se PD o SD v. schema

Riferimenti Bibliografici

- [1] Eslick GD. Epidemiology of Esophageal Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:17-25
- [2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics *CA Cancer J Clin* 55:74-108
- [3] National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>. Accessed 18 Aug 2008
- [4] 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.
- [5] Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467.
- [6] Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski 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
- [7] 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.
- [8] 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
- [9] 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* 100:32-7
- [10] 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.
- [11] John D. Urschel, Hari Vasan, B.Sc (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for respectable esophageal cancer *Am J Surg* 185:538–543
- [12] National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology. Esophageal cancer. Available at: <http://www.nccn.org>. Version 2, 2011 Multimodality Treatment in Esophageal Cancer
- [13] 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.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-908.
- [17] Gibson M K, Abraham S C, Wu T T *et al*. Epidermal growth factor receptor, p53 mutation, and pathological response predict survival in patients with locally advanced esophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2003;9: 6461–8.
- [18] Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y et al. EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Int J Cancer* 2006;118:1173-80
- [19] Brien TP, Odze RD, Sheehan CE, et al. HER-2/neu gene amplification by FISH predicts poor survival in Barrett's esophagus-associated adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2000;31: 35–39.

BIBLIOGRAFIA DELLA BRACHITERAPIA

- 1) Bergquist H, Johnsson E, Nyman J et al: Combined stent insertion and single dose brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer – results of a prospective safety study. *Dis Esophagus*, 2011 Sep 7 (Epub ahead of print)
- 2) 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
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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 RT ESTERNA

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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 IORT

1. 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.
2. 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)

3. 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.
4. Arimoto Takuro, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Hosokowa 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.
5. 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
6. C. A. Perez et al. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins, IV edizione – 2004: 1282 – 1301.
7. 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.
8. 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
9. 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.