



PSDTA Esofago

Allegato 6 : Malattia localmente avanzata cT3, cT4 o N+

Anno di pubblicazione 2024

- **Trattamento neoadiuvante**

La malattia localmente avanzata necessita di un team di Specialisti (chirurgo, oncologo medico, radioterapista, radiologo, gastroenterologo, e nutrizionista) per poter gestire la complessità clinica del paziente. Sono fondamentali la discussione multidisciplinare e la consulenza dietologica per verificare uno stato nutrizionale adeguato ad affrontare il trattamento neoadiuvante e il successivo intervento chirurgico. La scelta del trattamento neoadiuvante deve tenere in considerazione la sede di malattia, l'istotipo, l'ECOG PS, lo stadio clinico di malattia. Il timing tra GIC ed inizio **terapia neoadiuvante** deve essere entro 4-5 settimane.

Il carcinoma dell'esofago cervicale è candidato a radiochemioterapia (CTRT) esclusiva (1,2); nel paziente in condizioni generali non permissive per la CT, si deve valutare la RT esclusiva. La chirurgia può essere considerata in caso di ricaduta o persistenza di malattia.

Il carcinoma squamoso dell'esofago toracico operabile è candidato a CTRT neoadiuvante (3,4). L'adenocarcinoma dell'esofago distale o della giunzione gastroesofagea è candidato a CTRT o a CT perioperatoria in relazione al coinvolgimento gastrico (5,6).

Il carcinoma localmente avanzato non operabile cT4 può essere candidato a CTRT o sola CT in base all'organo infiltrato.

- **Radioterapia dei tumori esofagei**

Lo standard per i casi suscettibili di un approccio curativo sono ormai le metodiche IMRT/VMAT assistite dall'Image Guided Radiotherapy (IGRT), che consente una più precisa identificazione dei volumi irradiati in corso di trattamento.

La radioterapia tecnicamente più avanzata, ovvero la radioterapia volumetrica ad archi con intensità modulata (VMAT) guidata dalle immagini (IGRT), sembra presentare nei confronti della radioterapia con intensità modulata statica (IMRT), 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 tecniche 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.

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.

E' ancora proponibile una radioterapia conformazionale 3D più semplice nei casi palliativi, in cui la necessità di intervenire rapidamente sul tumore a scopo disostruttivo, decompressivo e/o emostatico induce a privilegiare la semplicità di esecuzione del piano di trattamento, rispetto ai tempi più lunghi richiesti dalle tecniche sofisticate.

Nella palliazione radioterapica della disfagia trova indicazione anche la brachiterapia, riservata per lo più alle recidive con preminente componente endoluminale, specie se in pazienti già irradiati con fasci esterni sul tumore primitivo; rispetto allo stent essa ottiene risultati meno immediati ma più duraturi, con un minor tasso di complicanze, consentendo anche un'alimentazione più varia e naturale, e andrebbe quindi preferita allo stent nei pazienti con maggiore aspettativa di vita.

Nelle recidive linfonodali o comunque periesofagee di piccole dimensioni, in casi già irradiati con radioterapia convenzionale, può essere presa in considerazione anche una reirradiazione con tecniche stereotassiche, tenendo però in dovuto conto il rischio di perforazione esofagea, quasi sempre non superato in termini probabilistici dal beneficio atteso.

Bibliografia

1. Rovirosa, Á., Tagliaferri, L., Chicheł, A., Lancellotta, V., Zhang, Y., Antelo, G., Hoskin, P., Steen-Banasik, E. V., Biete, A., & Kovács, G. Why is a very easy, useful, old technique underused? An overview of esophageal brachytherapy - interventional radiotherapy. *Journal of contemporary brachytherapy*, 14(3), 299–309. 2022
2. Kim, K., Oh, D., Noh, J. M., Min, Y. W., Kim, H. K., & Ahn, Y. C. (2024). Outcomes following hypofractionated radiation therapy alone for surgically unfit early esophageal squamous cell carcinoma patients; a retrospective single center analysis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 190, 109982. 2024
3. Worrell, S. G., Goodman, K. A., Altorki, N. K., Ashman, J. B., Crabtree, T. D., Dorth, J., Firestone, S., Harpole, D. H., Hofstetter, W. L., Hong, T. S., Kissoon, K., Ku, G. Y., Molena, D., Tepper, J. E., Watson, T. J., Williams, T., & Willett, C. (2024). The Society of Thoracic Surgeons/American Society for Radiation Oncology Updated Clinical Practice Guidelines on Multimodality Therapy for Locally Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. *The Annals of thoracic surgery*, 117(1), 15 - 32, 2024
4. Modesto, A., Tougeron, D., Tremolières, P., Ronchin, P., Jouve, A. D., Leignel, D. A., Vendrely, V., Riou, O., Martin-Babau, J., Le Sourd, S., Mirabel, X., Leroy, T., Huguet, F., Montaigne, L., Baumgaertner, I., Deslandres, M., Moyal, E., Seva, C., Selves, J., Otał, P., ... Quéro, L. Association of Radiochemotherapy to Immunotherapy in unresectable locally advanced Oesophageal carcinoma-randomized phase 2 trial ARION UCGI 33/PRODIGE 67: the study protocol. *BMC cancer*, 23(1), 966. 2023
5. Sasaki, K., Nomura, M., Kato, K., Sakanaka, K., Ito, Y., Kadota, T., Machida, R., Kataoka, T., Minashi, K., Tsubosa, Y., Kajiwara, T., Fukuda, H., Takeuchi, H., Mizowaki, T., Nishimura, Y., & Kitagawa, Y. A phase III randomized controlled trial comparing local field with additional prophylactic irradiation in chemoradiotherapy for clinical-T1bN0M0 esophageal cancer: ARMADILLO trial (JCOG1904). *Japanese journal of clinical oncology*, 54(1), 103–107. 2024
6. Song, J. Y., Moon, S. H., Suh, Y. G., Kim, J. H., Oh, D., Noh, J. M., Jeong, J. U., Cho, I. J., Kang, M. K., Kim, J. H., Kim, Y. S., Kim, H. J., Park, W. Y., Kim, B. H., & Kim, H. J. Definitive radiotherapy in patients with clinical T1N0M0 esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter retrospective study (KROG 21-10). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 189, 109936. 2023
7. Reynolds, J. V., Preston, S. R., O'Neill, B., Lowery, M. A., Baeksgaard, L., Crosby, T., Cunningham, M., Cuffe, S., Griffiths, G. O., Parker, I., Risumlund, S. L., Roy, R., Falk, S., Hanna, G. B., Bartlett, F. R., Alvarez-Iglesias, A., Achiam, M. P., Nilsson, M., Piessen, G., Ravi, N., ... Neo-AEGIS Investigators and Trial Group. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced

- adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 8(11), 1015–1027. 2023
8. Zhou, P., Du, Y., Zhang, Y., Zhu, M., Li, T., Tian, W., Wu, T., & Xiao, Z. Efficacy and Safety in Proton Therapy and Photon Therapy for Patients With Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *JAMA network open*, 6(8), e2328136. 2023
 9. Mangesius, J., Hörmandinger, K., Jäger, R., Skvortsov, S., Plankensteiner, M., Maffei, M., Seppi, T., Dejaco, D., Santer, M., Sarcletti, M., & Ganswindt, U. Chemoradiotherapy Combined with Brachytherapy for the Definitive Treatment of Esophageal Carcinoma. *Cancers*, 15(14), 3594. 2023
 10. N. Chen, B. Qiu, J. Zhang et al. Intensity modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in definitive chemoradiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: comparison of survival outcomes and toxicities. *Cancer Research and Treatment* 2019
 11. E. Blais, v. Vendrely, P. Sargos et al. Chimioradiothérapie des cancers de l'oesophage: revue critique de la littérature. *Cancer/Radiothérapie* 23: 62-72, 2019

- **Chemio ed immunoterapia nel tumore esofageo**

L'immunoterapia nel trattamento del tumore gastrico rappresenta una nuova opportunità terapeutica oltre i trattamenti chemioterapici standard ampiamente consolidati con cisplatino e fluoropirimidine.

Non tutti i pazienti possono beneficiare di un trattamento immunoterapico; occorre determinare con analisi molecolari il PDL1 (CPS score) e di conseguenza valutare quale sia il trattamento potenzialmente più efficace.

- **Malattia locale e locoregionale**

Da valutare l'uso di chemioterapia o chemioradioterapia pre/perioperatoria in tutti i pazienti con malattia resecabile localmente avanzata.

Il carcinoma a cellule squamose esofageo localmente avanzato deve essere trattato con chemioradioterapia seguita da resezione chirurgica o chemioradioterapia definitiva con attenta sorveglianza e chirurgia di salvataggio in caso di persistenza o progressione locale del tumore.

La chemioradioterapia preoperatoria (schema CROSS con carboplatino e taxolo concomitante alla RT) o la chemioterapia perioperatoria (schema FLOT) sono gli standard di cura per il tumore esofageo e della giunzione esofago-gastrica localmente avanzato. Nel paziente fragile e/o anziano è proponibile lo schema Folfox.

I pazienti affetti da tumore esofageo e della giunzione esofago-gastrica resecabile localmente avanzato devono ricevere chemioradioterapia neoadiuvante; i pazienti con malattia patologica residua nel campione di resezione devono ricevere terapia adiuvante con nivolumab.

Per i pazienti con malattia non resecabile e localmente avanzata o quelli non in grado di sottostare al trattamento chirurgico è raccomandata la chemioterapia definitiva.

- **Gestione della malattia in stadio avanzato e metastatica e cure di supporto**

Trattamento di prima linea: la chemioterapia con platino e fluoropirimidina è raccomandata come trattamento standard per il SCC esofageo in stadio avanzato non trattato. Per i pazienti non idonei alla chemioterapia a dose piena si può valutare la combinazione oxaliplatino-capecitabina a dose ridotta.

Pembrolizumab-chemioterapia sono raccomandati per il SCC esofageo in stadio avanzato non trattato. Per i pazienti con tumori positivi per PDL1 (CPS score) è raccomandata la chemioterapia con nivolumab. L'uso di nivolumab-ipilimumab può essere valutato anche per i pazienti non idonei alla chemioterapia.

Trattamento di seconda linea e di linee successive: nivolumab è raccomandato per i pazienti trattati precedentemente con chemioterapia a base di platino-fluoropirimidina. I pazienti in buone condizioni trattati precedentemente con platino-fluoropirimidina e/o nivolumab o pembrolizumab possono ricevere chemioterapia con un tassano o irinotecano.

Cure di supporto e nutrizione: nelle cure vanno inclusi invio precoce alle cure palliative e supporto nutrizionale.

Bibliografia

1. Kudo, T.; Hamamoto, Y.; Kato, K.; Ura, T.; Kojima, T.; Tsushima, T.; Hironaka, S.; Hara, H.; Satoh, T.; Iwasa, S.; et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: An open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 631–639. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Doi, T.; Piha-Paul, S.; Jalal, S.I.; Saraf, S.; Lunceford, J.; Koshiji, M.; Bennouna, J. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 61–67. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Sun, J.-M.; Shen, L.; Shah, M.A.; Enzinger, P.; Adenis, A.; Doi, T.; Kojima, T.; Metges, J.-P.; Li, Z.; Kim, S.-B.; et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* **2021**, *398*, 759–771. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Kojima, T.; Shah, M.A.; Muro, K.; Francois, E.; Adenis, A.; Hsu, C.-H.; Doi, T.; Moriwaki, T.; Kim, S.-B.; Lee, S.-H.; et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 4138–4148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kato, K.; Doki, Y.; Ura, T.; Hamamoto, Y.; Kojima, T.; Tsushima, T.; Hironaka, S.; Hara, H.; Satoh, T.; Iwasa, S.; et al. Nivolumab in advanced esophageal squamous cell

carcinoma (ATTRACTION-1/ONO-4538-07): Minimum of five-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 207. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

6. Kato, K.; Cho, B.C.; Takahashi, M.; Okada, M.; Lin, C.-Y.; Chin, K.; Kadowaki, S.; Ahn, M.-J.; Hamamoto, Y.; Doki, Y.; et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 1506–1517. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Kelly, R.J.; Ajani, J.A.; Kuzdzal, J.; Zander, T.; Van Cutsem, E.; Piessen, G.; Mendez, G.; Feliciano, J.; Motoyama, S.; Lièvre, A.; et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1191–1203. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Janjigian, Y.Y.; Bendell, J.; Calvo, E.; Kim, J.W.; Ascierto, P.A.; Sharma, P.; Ott, P.A.; Peltola, K.; Jaeger, D.; Evans, J.; et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2836–2844, Erratum in *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 443. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Wagner, A.D.; Grabsch, H.I.; Mauer, M.; Marreaud, S.; Caballero, C.; Thuss-Patience, P.; Mueller, L.; Elme, A.; Moehler, M.H.; Martens, U.; et al. EORTC-1203-GITCG - the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: A randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 494. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
10. Al-Batran, S.-E.; Pauligk, C.; Hofheinz, R.; Lorenzen, S.; Wicki, A.; Siebenhuener, A.R.; Schenk, M.; Welslau, M.; Heuer, V.; Goekkurt, E.; et al. Perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma: DANTE, a randomized, open-label phase II trial of the German Gastric Group of the AIO and the SAKK. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, TPS4142. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

- **Rivalutazione strumentale**

Al termine del trattamento neoadiuvante, **la ristadiazione comprende l’EGDscopia**, la TC collo, torace e addome completo con mdc ed eventualmente la PET.

Ristadiazione dopo CTRT: non prima di 45 giorni. Più precoce se dopo sola CT

Per individuare i casi di risposta patologica completa la ristadiazione dovrebbe comprendere l’ecoendoscopia con FNA linfonodale

- **Chirurgia**

L'intervento chirurgico deve essere entro 8 settimane dal termine del trattamento neoadiuvante (9,11,12) (entro 12 settimane se dopo CTRT)(13)

Nella risposta patologica completa si può discutere la possibilità di effettuare un programma di sorveglianza clinica, lasciando l'opzione chirurgica come trattamento di salvataggio (7-8).

I limiti delle metodiche diagnostiche non consentono attualmente di individuare con certezza i pazienti che potrebbero beneficiare di tale approccio, che risulta, al momento, giustificato solo all'interno di studi clinici.

La sorveglianza attiva con chirurgia posticipata può essere presa in considerazione in casi selezionati ad alto rischio operatorio (10)

L'indicazione ad esofagectomia di salvataggio è più frequente nei pazienti con malattia in stadio iniziale con ripresa di malattia (T1-T2 N0).