



Linee guida TUMORI DELL'ESOFAGO

Edizione 2026

In collaborazione con



LA CURA DI PRECISIONE



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 3 settembre 2026

Coordinatore	Filippo Pietrantonio	Oncologia Medica – Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)
Segretario	Margherita Ambrosini	Oncologia Medica – Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)
Membri del panel di esperti	Francesca Bergamo	Oncologia Medica – IRCCS IOV - Istituto Oncologico Veneto (Padova)
	Daniele Lavacchi	Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (Firenze)
	Angelica Petrillo	UOC Oncologia – Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro (Napoli)
	Elena Mazza	Oncologia Medica – Cernusco sul Naviglio, ASST Melegnano e della Martesana (Milano)
	Luciana Caravatta	AIRO Radioterapia Oncologica – Ospedale C. & G. Mazzoni, AST Ascoli Piceno - AV5 (Ascoli Piceno)
	Simone Giacopuzzi	SICO Chirurgia Gastrointestinale – Università di Verona (Verona)
	Carlo Castoro	SICO Chirurgia Esofagogastrica – IRCCS Ospedale Universitario Humanitas (Rozzano, Milano)
	Federica Grillo	SIAPEC Anatomia Patologica – Università degli Studi di Genova e Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Revisori	Luca Mastracci	SIAPEC Anatomia Patologica – Università degli Studi di Genova e Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
	Felice Borghi	ACOI Chirurgia Oncologica – Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS (Candiolo, Torino)
	Giovanni De Manzoni	SICO Chirurgia Gastrointestinale – Università di Verona (Verona)
	Maria Di Bartolomeo	Oncologo Medico già Dirigente Medico – Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)
	Matteo Fassan	SIAPEC Anatomia e Istologia Patologica – Ospedale Ca' Foncello (Treviso)
	Riccardo Giampieri	Oncologia Medica – Università Politecnica delle Marche (Ancona)
	Rita Marina Niespolo	AIRO Radioterapia Oncologica – Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (Monza)

Marco Platania		Oncologia Medica – Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)
Mario Scartozzi		Oncologia Medica – Ospedale Universitario di Cagliari (Cagliari)
Carlo Sposito	SICO	Chirurgia Gastrointestinale – Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)

**Gruppo
metodologico**

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Chair metodologico
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Valutazione e sintesi delle prove
Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Ricerca bibliografica

INDICE

Come leggere le raccomandazioni	6
Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholder	8
Algoritmi	26
1. Introduzione	29
2. Epidemiologia e prevenzione	30
2.1 Dati epidemiologici	30
2.2 Fattori di rischio	30
2.3 Prevenzione	32
3. Inquadramento diagnostico e stadiazione	35
3.1 Diagnosi endoscopica e anatomo-patologica	35
3.1.1 Classificazione molecolare delle neoplasie dell'esofago	37
3.1.2 Valutazione dei biomarcatori	38
3.2 Stadiazione locoregionale e a distanza	42
3.2.1 Ecoendoscopia esofagogastrica (EUS)	42
3.2.2 Tomografia computerizzata (TC)	45
3.2.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)	45
3.2.4 Laparoscopia diagnostica	48
3.2.5 Fibrobroncoscopia	48
3.2.6 Valutazione otorinolaringoiatrica	49
3.2.7 Ecografia del collo	49
3.2.8 Classificazione TNM	49
4. Valutazione e supporto nutrizionale	56
5. Trattamento dello stadio iniziale e localmente avanzato operabile	59
5.1 Trattamento endoscopico (stadio cT1N0 M0)	59
5.2 Trattamento chemioterapico e radioterapico neoadiuvante (stadio cT2-4a o N1-3 M0): carcinoma squamoso	73
5.3 Trattamento chemioterapico e radioterapico neoadiuvante (stadio cT2-4a o N1-3 M0): adenocarcinoma	86
5.4 Trattamento chirurgico	86
5.5 Valutazione della risposta patologica dopo chirurgia	95
5.6 Trattamento chemioradioterapico esclusivo	95
5.7 Protocolli e dosi di radioterapia e chemioterapia	99
5.7.1 Protocolli di radioterapia	99
5.7.2 Protocolli di chemioterapia	102

6. Trattamento adiuvante	103
7. Trattamento dello stadio localmente avanzato non operabile (incluso cT4b)	105
8. Trattamento della recidiva locoregionale	107
9. Trattamento della malattia metastatica	109
9.1 Malattia oligometastatica	109
9.2 Malattia metastatica diffusa	111
9.2.1 Carcinoma squamocellulare	111
9.2.2 Adenocarcinoma	119
10. Trattamento della popolazione anziana e non fit per trattamento intensivo	123
11. Follow-up	128
Bibliografia	133
 <i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>170</i>
<i>Appendice 3: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>185</i>
<i>Appendice 4: Conflitti di interesse</i>	<i>189</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	Il panel raccomanda di utilizzare una radiochemioterapia adiuvante in pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 (68, 73)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata, in base all'importanza clinica, su cinque livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia
Forte a favore	“Il panel raccomanda di utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata a favore	“Il panel suggerisce di utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata né a favore né contro	“Il panel suggerisce di utilizzare l'intervento xxx o l'intervento yyy nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata a sfavore	“Il panel suggerisce di non utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Forte a sfavore	“Il panel raccomanda di non utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Il panel raccomanda di utilizzare, in pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600, una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

** La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/*

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholder

OBIETTIVI GENERALI

La presente Linea guida sul tumore dell'esofago ha lo scopo di formulare raccomandazioni relative alla prevenzione e ai fattori di rischio, all'inquadramento diagnostico, endoscopico, anatomo-patologico e radiologico, alla stadiazione, al trattamento delle lesioni superficiali, al trattamento delle forme localizzate operabili, al trattamento multimodale delle forme localmente avanzate, alla gestione della malattia avanzata o metastatica, al follow-up, alla gestione delle recidive e delle principali condizioni cliniche di particolare rilievo nel percorso assistenziale.

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate mediante metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di neoplasia esofagea. Per la valutazione di condizioni cliniche rilevanti, quali comorbidità, fragilità, performance status, stato nutrizionale e funzione d'organo, si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il paziente. Si specifica inoltre che nel testo della Linea guida sono presenti affermazioni che non hanno richiesto lo sviluppo di quesiti clinici, in quanto relative ad aspetti di pratica clinica consolidata e pertanto da considerare assodate.

La finalità della presente Linea guida è migliorare e standardizzare il trattamento del tumore dell'esofago sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, analizzate secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità di accedere alla migliore cura possibile su tutto il territorio nazionale.

I benefici attesi da questa Linea guida sono il miglioramento della qualità dell'assistenza e l'omogeneizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target

La popolazione target è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di tumore dell'esofago, incluse le principali varianti istologiche, in particolare il carcinoma squamocellulare e l'adenocarcinoma esofageo, nei diversi stadi di malattia e nei differenti setting diagnostico-

terapeutici. Rientrano nell'ambito di applicazione della presente Linea guida sia le forme iniziali suscettibili di approccio endoscopico o chirurgico, sia le forme localmente avanzate candidate a trattamento multimodale, sia infine le forme avanzate o metastatiche per le quali siano indicati trattamenti sistemici, radioterapici, di supporto o palliativi.

Valori e preferenze dei pazienti

La presente Linea guida non prevede, quale membro stabile del panel, un rappresentante dei pazienti, coinvolto nel processo di elaborazione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l'intero processo GRADE viene ricercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e le preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura risulti assente o insufficiente, i membri del panel esprimono la propria opinione sulla base della loro esperienza professionale.

Nel tumore dell'esofago, i valori e le preferenze dei pazienti rivestono particolare importanza in relazione all'impatto della malattia e dei trattamenti su disfagia, alimentazione, stato nutrizionale, qualità di vita, sintomi correlati al trattamento, funzionalità digestiva ed esiti a lungo termine. Tali aspetti devono essere tenuti in adeguata considerazione nel processo decisionale condiviso, anche in rapporto agli obiettivi terapeutici, alle alternative disponibili e al bilancio tra benefici attesi e tossicità.

Destinatari della Linea guida

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte principalmente all'utilizzo medico, pur non essendo ristrette al solo ambito oncologico. Le presenti raccomandazioni si rivolgono ai professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi, nel trattamento e nella presa in carico delle persone con tumore dell'esofago, in un contesto necessariamente multidisciplinare. Tra i principali destinatari rientrano oncologi medici, chirurghi, gastroenterologi, endoscopisti, radioterapisti, anatomo-patologi, radiologi, nutrizionisti clinici, specialisti in cure palliative, infermieri e medici di medicina generale, nell'ambito delle rispettive competenze e responsabilità assistenziali.

La popolazione cui si rivolgono le presenti raccomandazioni è rappresentata da persone con diagnosi di tumore dell'esofago nelle diverse varianti istologiche e nei differenti stadi di malattia. Le presenti Linee guida tengono conto della necessità di personalizzare il percorso diagnostico-terapeutico sulla base delle caratteristiche biologiche e cliniche della neoplasia, della sede del tumore, dell'estensione di malattia, della resecabilità, delle condizioni generali del paziente, dello stato nutrizionale, delle eventuali comorbidità e degli obiettivi terapeutici condivisi. Le presenti Linee guida tengono conto delle differenze legate a sesso e genere nella prevenzione, nella diagnosi, nella presa in carico e negli esiti del tumore dell'esofago. Si segnala tuttavia che le evidenze disponibili derivano prevalentemente da studi clinici condotti in popolazioni non sempre adeguatamente rappresentative rispetto alle differenze di sesso e genere, e che le persone transgender e gender diverse, così come i pazienti anziani, fragili o affetti da rilevanti comorbidità, risultano ad oggi scarsamente rappresentate. Tale limitazione non consente, allo stato attuale, di formulare raccomandazioni specifiche per queste popolazioni.

Il panel riconosce l'importanza di un approccio personalizzato, multidisciplinare e centrato sulla persona, che consideri in modo integrato gli aspetti oncologici, nutrizionali, funzionali, sintomatologici e psicologici della presa in carico. Le raccomandazioni devono pertanto essere applicate garantendo equità di accesso alle cure, appropriatezza clinica e rispetto dei valori e delle preferenze della persona assistita, tenendo conto delle caratteristiche individuali, dell'istologia, dello stadio di malattia, della resecabilità, dello stato nutrizionale, delle condizioni generali e degli obiettivi del trattamento. Il panel sottolinea inoltre la necessità che i futuri studi clinici e osservazionali includano in maniera sistematica la raccolta e l'analisi di dati relativi ai principali fattori prognostici e predittivi, alle caratteristiche istologiche e molecolari, agli esiti funzionali e nutrizionali, alla qualità di vita e agli esiti riferiti dai pazienti, al fine di colmare le attuali lacune conoscitive e favorire lo sviluppo di raccomandazioni sempre più inclusive e basate sull'evidenza.

METODI

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguiti per la revisione della letteratura per rispondere ai quesiti clinici identificati dal panel e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale metodologico per la produzione di Linee guida di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione dicembre 2024 (1). I contenuti della Linea guida sono stati riportati in accordo alla *checklist* AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) Reporting (2).

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti di efficacia sono stati formulati secondo l'acronimo PICO:

- **P (Population)** → chi sono i pazienti (caratteristiche cliniche, età, contesto)
- **I (Intervention)** → il trattamento/intervento che si vuole valutare
- **C (Comparator)** → alternativa (ad es. placebo, nessun trattamento o terapia standard)
- **O (Outcome)** → esiti clinicamente rilevanti (ad es. mortalità, progressione di malattia, qualità di vita, eventi avversi).

I quesiti di accuratezza diagnostica sono stati formulati secondo l'acronimo PICO:

- **P (Population)** → pazienti o popolazione con sospetto della malattia
- **I (Index test)** → il test diagnostico che si intende valutare
- **C (Comparator / riferimento)** → il *gold standard* (test di riferimento)
- **O (Outcome)** → misure di accuratezza (sensibilità, specificità).

Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione dei quesiti clinici è stato chiesto al panel di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti per ogni PICO. Successivamente, è stato richiesto al panel di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti;

- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici;
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *Medline/PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library* dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino alle date riportate nell'[Appendice 1](#), senza limitazioni di lingua, per individuare prove relative all'efficacia e sicurezza dei trattamenti oggetto della Linea guida.

In prima battuta sono state cercate e incluse revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati (RCT). Se non disponibili sono stati ricercati RCT. In caso di revisioni sistematiche rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione più aggiornata e con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di revisione sistematica di alta qualità ma non aggiornata, è stata fatta una ricerca bibliografica per cercare RCT pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della revisione.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo *screening* di tutte le pubblicazioni ottenute con la ricerca bibliografica a partire da titoli e *abstract*. I componenti dell'ERT hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi confermata o meno dal CTS. Il disaccordo è stato risolto per confronto tra ERT e CTS.

Quattro componenti dell'ERT hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di estrazione dei dati strutturato, per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (autore

principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti allo studio, dettagli dell'intervento, durata del *follow-up* e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e la variabilità dei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la standardized mean difference (SMD) con i relativi IC al 95%.

I dati tempo all'evento sono stati analizzati utilizzando l'hazard ratio (HR) e i relativi IC al 95%.

Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Quattro componenti dell'ERT hanno valutato indipendentemente il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi, utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (Higgins JP, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, [2011](#)).

Sono stati valutati i seguenti domini: *sequence generation*; *allocation concealment*; *blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor*; *incomplete outcome data*; *selective reporting*. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro.

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (The GRADE Book version 1.0 [updated September 2024]. The GRADE Working Group. Available from: <https://book.gradepro.org>).

La fiducia nelle stime degli effetti è stata valutata considerando i limiti degli studi (rischio di distorsione), l'eterogeneità del risultato metanalitico, la diretta applicabilità di quanto trovato in letteratura al PICO di interesse (*indirectness*), il rischio di distorsioni legate alla pubblicazione e

all'imprecisione; per l'imprecisione della stima e l'eterogeneità è stato utilizzato, solo per alcuni quesiti GRADE, l'approccio delle soglie di rilevanza clinica osservando il numero di soglie di dimensione dell'effetto attraversate dagli intervalli di confidenza delle stime: per gli esiti continui misurati con la SMD sono stati utilizzati i seguenti valori soglia: 0,20, che distingue fra dimensione dell'effetto irrilevante ed effetto piccolo; 0,50, che distingue fra effetto piccolo ed effetto moderato; 0,80, che distingue fra effetto moderato ed effetto grande. Per gli esiti dicotomici e il tempo all'evento, le soglie sono state definite dai membri del panel.

In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso. Due autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici e/o importanti dal panel della Linea guida.

Livello di certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

I dati sintetizzati per ogni esito sono stati presentati in tabelle "Summary of Findings" (SoF). Nelle tabelle SoF sono presentati: l'effetto relativo, l'effetto assoluto e la certezza nelle prove.

Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via web, il gruppo ERT ha presentato al panel l'Evidence to Decision (EtD) framework dove per ogni confronto sono stati riportati i risultati della ricerca della letteratura per effetti desiderabili e indesiderabili, accettabilità, fattibilità ed equità e valori, rapporto benefici/rischi, qualità complessiva delle prove, integrati con eventuali giustificazioni a supporto e

priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del panel attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

Le raccomandazioni formulate si distinguono in forte o “condizionata”, e la direzione può essere in favore o contro l'intervento. La tabella di seguito illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	Forte	Condizionata
Per i clinici*	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della “condizionalità” della raccomandazione.
Ogni raccomandazione riguardante una scelta terapeutica, soprattutto se condizionata, deve necessariamente prevedere una discussione tra medico e paziente dei potenziali benefici e dei limiti delle diverse scelte, inclusi meccanismo d'azione, effetti collaterali e potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso.		

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella successiva.

Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso

Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea guida per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni. Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo". Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

A latere delle raccomandazioni sviluppate con il metodo GRADE, il panel ha deciso di indagare argomenti inerenti alla gestione dell'obesità sui quali le prove a supporto sono indirette, ma per i quali

gli effetti desiderabili di un intervento superino gli effetti indesiderabili.

Nel corso delle riunioni si sono definiti gli argomenti da approfondire ed è stata concordata e modulata la formulazione di tali indicazioni sviluppate in conformità a quanto previsto dal capitolo 4.8 “Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statements*” del MM-LG_v2.0_dic_2024, alle evidenze disponibili e all’esperienza dei componenti del panel. Le indicazioni di buona pratica clinica sono state poi approvate dal panel degli estensori e dal CTS, riviste dal panel dei revisori, e la versione definitiva è stata approvata all’unanimità da CTS e panel degli estensori.

GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni panel può decidere se accettare o modificare intere Linee guida o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell’Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda: <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall’estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT: <http://www.gradeworkinggroup.org>): “Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall’applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L’adozione o l’adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework”.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Dicembre 2024 (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf).
2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (<https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf>).

3. Higgins JP, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, [2011](#).
4. Higgins JP, Sterne JA, eds., on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane, [2017](#).
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.9 [2008; 336:924-6](#).
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. [2011; 64:383-94](#).

APPLICABILITÀ

Implementazione

La diffusione e l'implementazione della presente Linea guida trarranno vantaggio dalla partecipazione multidisciplinare di Società scientifiche, Associazioni di pazienti e reti oncologiche coinvolte nella diagnosi e nel trattamento del tumore dell'esofago.

La Linea guida sarà diffusa tramite i principali canali istituzionali e scientifici, pubblicata sui siti web delle Società scientifiche partecipanti e presentata nei principali congressi nazionali e internazionali di oncologia medica, chirurgia oncologica e dell'apparato digerente, gastroenterologia ed endoscopia digestiva, anatomia patologica, radiologia, medicina nucleare, radioterapia, nutrizione clinica, cure palliative e infermieristica oncologica.

Saranno promosse iniziative formative rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico delle persone con tumore dell'esofago, anche mediante corsi ECM, webinar e attività di formazione interdisciplinare. Particolare attenzione sarà dedicata alla sensibilizzazione degli specialisti sull'importanza della diagnosi precoce, del corretto inquadramento endoscopico, istologico e radiologico, della stadiazione clinico-patologica, dell'appropriatezza dell'indicazione terapeutica, della valutazione della resecabilità, della pianificazione del trattamento multimodale e della presa in carico multidisciplinare.

Potranno inoltre essere promossi percorsi di Alta Formazione Universitaria e programmi di aggiornamento dedicati all'oncologia esofagea, con l'obiettivo di uniformare le competenze

professionali e favorire l'accesso tempestivo ai percorsi diagnostico-terapeutici più appropriati, inclusi i centri con esperienza nella gestione integrata endoscopica, chirurgica, oncologica, radioterapica e nutrizionale.

Sarà predisposto materiale divulgativo rivolto alle persone assistite e ai caregiver, al fine di rendere le raccomandazioni accessibili e comprensibili anche alla popolazione generale. In particolare, saranno prodotti documenti informativi riguardanti i sintomi e i segnali di allarme, i percorsi diagnostici, le opzioni terapeutiche, incluse le procedure endoscopiche, la chirurgia, la chemioradioterapia, i trattamenti sistemici, la terapia di supporto e le cure palliative, il follow-up e gli aspetti nutrizionali, psicologici, assistenziali e palliativi correlati alla malattia.

Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il panel ritiene che uno dei principali fattori facilitanti per l'implementazione della presente Linea guida sia la crescente attenzione verso la qualità delle cure, la centralità della persona e lo sviluppo di modelli organizzativi multidisciplinari per la gestione delle neoplasie dell'alto tratto digestivo. Si è progressivamente consolidata nella comunità scientifica e clinica la consapevolezza che la gestione del tumore dell'esofago richiede un approccio multidisciplinare integrato e il trattamento in centri con adeguata esperienza diagnostica, endoscopica, chirurgica, oncologica, radioterapica e nutrizionale.

Ulteriore elemento facilitante è rappresentato dallo sviluppo di reti oncologiche regionali e nazionali dedicate ai tumori dell'apparato digerente, che consentono una più rapida presa in carico e un più efficace coordinamento tra gastroenterologi, endoscopisti, chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, anatomo-patologi, radiologi, nutrizionisti clinici, specialisti in cure palliative, infermieri e medici di medicina generale.

Tra i principali ostacoli all'applicazione della Linea guida permangono tuttavia la disomogeneità territoriale nell'accesso ai centri specializzati, la variabilità regionale dei percorsi organizzativi e delle

risorse disponibili, nonché le differenze nell'accesso a procedure diagnostiche e di stadiazione avanzata, incluse ecoendoscopia, PET/TC quando indicata e valutazione specialistica multidisciplinare, a trattamenti multimodali e a tecnologie innovative quando indicate.

Ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di garantire una tempestiva diagnosi istologica e una corretta stadiazione senza ritardare l'avvio dei trattamenti appropriati. Potranno inoltre costituire fattori limitanti la non uniforme disponibilità di team multidisciplinari dedicati, le difficoltà organizzative nella gestione integrata dei percorsi assistenziali e, in alcuni contesti, l'accesso non omogeneo a farmaci, tecnologie e competenze specialistiche.

Un ruolo particolarmente rilevante è inoltre rappresentato dalla necessità di assicurare un'adeguata valutazione e gestione dello stato nutrizionale, spesso compromesso già alla diagnosi, nonché dalla gestione dei sintomi correlati alla malattia, in particolare disfagia e calo ponderale, che possono influenzare in modo significativo la fattibilità e la tollerabilità dei trattamenti.

L'implementazione di programmi formativi dedicati, la definizione di PDTA condivisi per il tumore dell'esofago e il rafforzamento delle reti oncologiche potranno favorire una progressiva estensione dell'applicazione della presente Linea guida.

Monitoraggio

Al momento non sono previsti audit periodici che coinvolgano professionisti sanitari provenienti da diversi contesti assistenziali, al fine di verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente Linea guida.

Indicatori di processo per l'aderenza alla Linea guida potrebbero comunque includere:

- percentuale di pazienti valutati in ambito multidisciplinare;
- tempo intercorrente tra sospetto diagnostico e diagnosi istologica;
- tempo intercorrente tra diagnosi e completamento della stadiazione;
- tempo intercorrente tra diagnosi e avvio del trattamento;

- percentuale di pazienti sottoposti a stadiazione completa secondo pratica clinica, comprendente valutazione endoscopica, istologica, radiologica e, quando indicato, ecoendoscopia e PET/TC;
- percentuale di pazienti con valutazione documentata della resecabilità e dell'indicazione a trattamento multimodale;
- percentuale di pazienti sottoposti a valutazione nutrizionale all'esordio e durante il percorso terapeutico;
- adesione ai PDTA dedicati al tumore dell'esofago.

Indicatori di esito potrebbero comprendere:

- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione o da malattia, secondo il setting clinico;
- tassi di resezione completa quando indicata;
- tasso di recidive locali, locoregionali e a distanza;
- percentuale di completamento dei trattamenti pianificati;
- accesso e appropriatezza dei trattamenti raccomandati nei diversi setting di malattia;
- qualità di vita riferita dalle persone assistite, inclusi esiti funzionali e nutrizionali e tossicità correlate ai trattamenti;
- controllo dei sintomi correlati alla malattia, in particolare disfagia e dolore;
- soddisfazione della persona assistita rispetto al percorso assistenziale.

AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Le Linee guida AIOM vengono aggiornate ogniqualvolta il panel ritenga ci siano importanti novità da portare all'attenzione del lettore.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rendono possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

Finanziamenti

Le Linee guida AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai gruppi di lavoro delle varie Linee guida AIOM sono tenuti ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della Linea guida è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della Linea guida. Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle Linee guida dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di Linee guida di pratica clinica.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione;
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame.

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola Linea guida.

Implicazioni economiche relative alla Linea guida e LEA

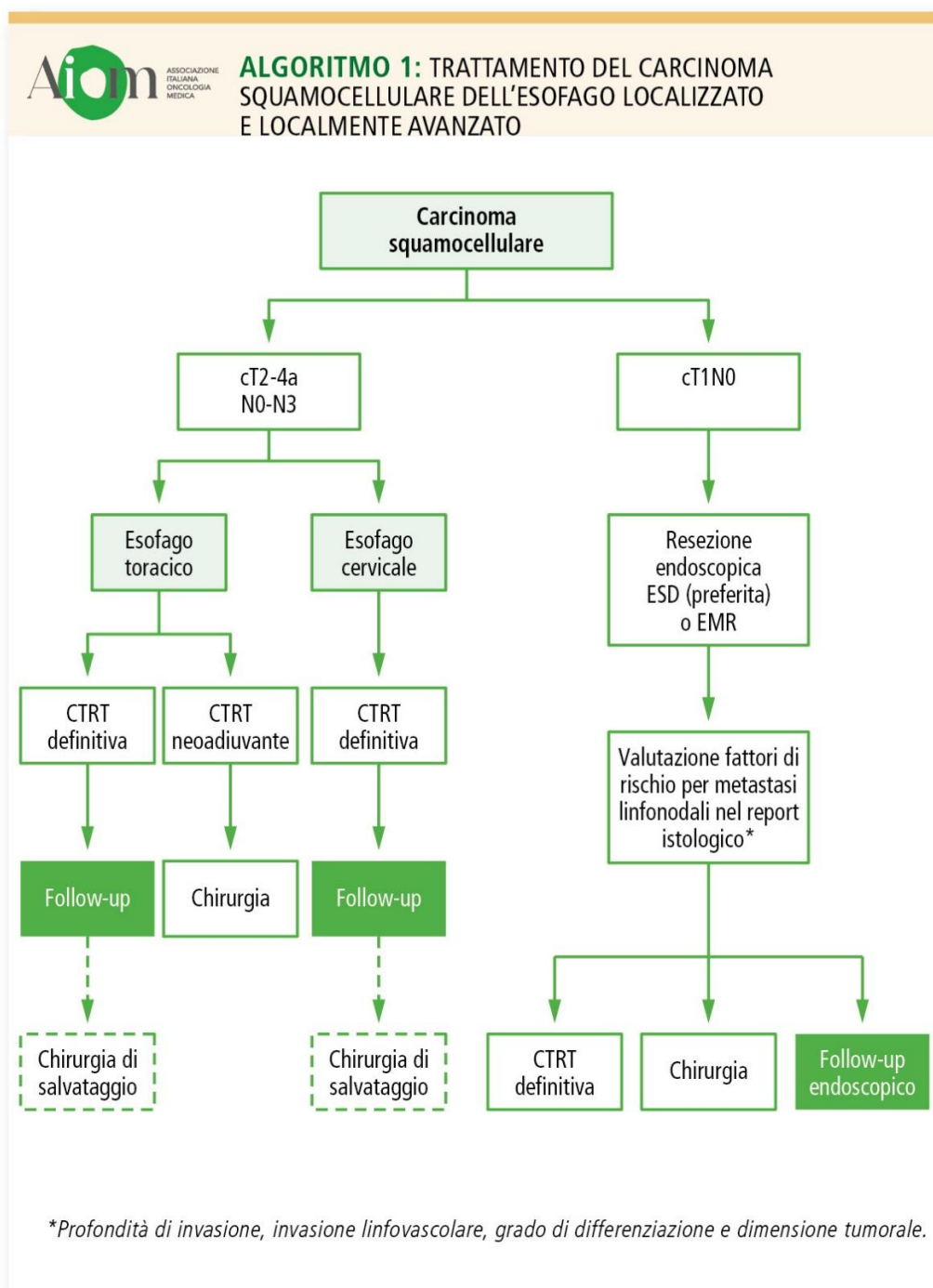
I criteri relativi alle risorse non vengono formalmente presi in considerazione per supportare o meno una raccomandazione e non sono inclusi nella struttura dell'Evidence to Decision (EtD) framework, in quanto le raccomandazioni sono sviluppate da una prospettiva di salute di popolazione e di appropriatezza clinica, piuttosto che da una prospettiva allocativa. Inoltre, nel contesto delle Linee

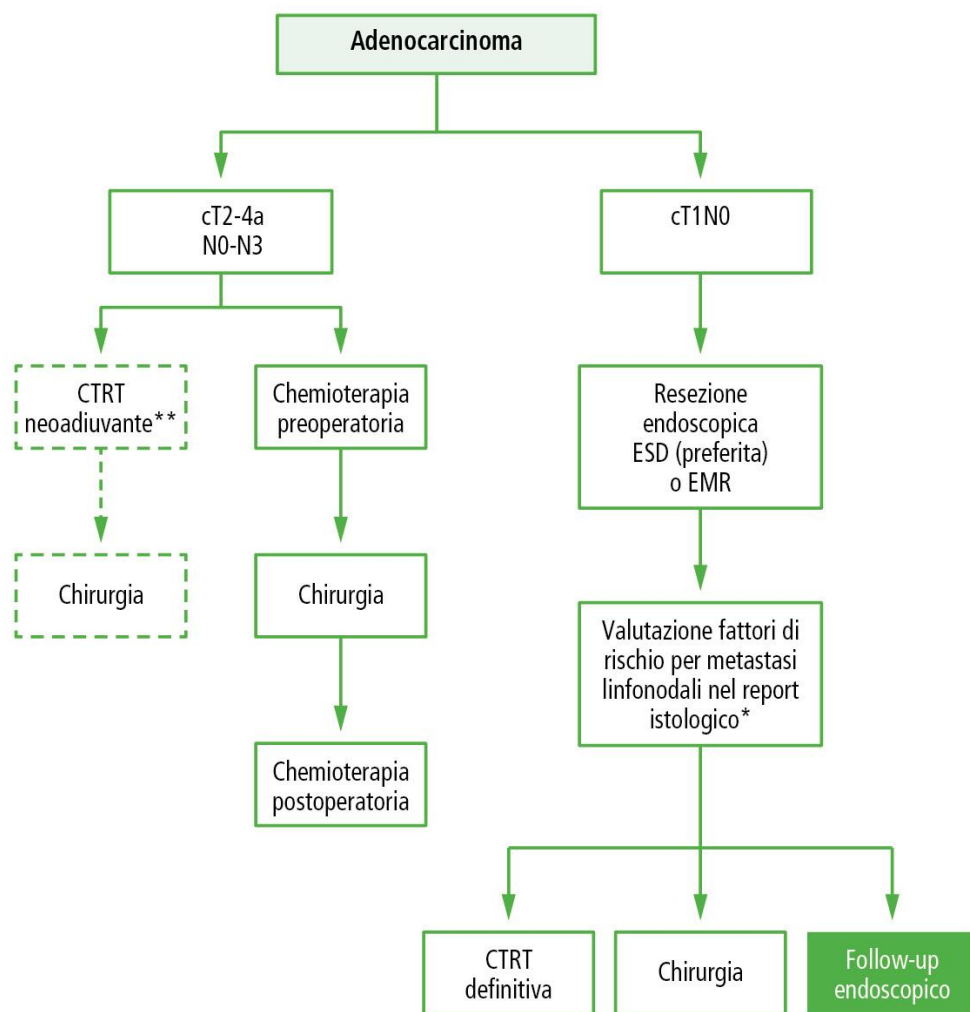
guida nazionali, molti degli interventi raccomandati risultano già rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, avendo superato valutazioni regolatorie e negoziali relative a sostenibilità economica e valore terapeutico. Le considerazioni economiche sono pertanto considerate implicitamente affrontate a livello istituzionale nazionale. Tuttavia, il panel ritiene che la gestione del tumore dell'esofago comprenda interventi eterogenei per complessità, costi e necessità organizzative, tra cui diagnostica endoscopica, istopatologica e radiologica dedicata, procedure di stadiazione, inclusa ecoendoscopia e, quando indicato, PET/TC, trattamenti endoscopici nelle forme superficiali selezionate, chirurgia esofagea specialistica, radioterapia, trattamenti sistemici, follow-up clinico-strumentale, supporto nutrizionale e cure di supporto o palliative.

La chirurgia esofagea oncologica, i trattamenti multimodali e la radioterapia rappresentano elementi ad elevato impatto organizzativo e assistenziale e richiedono équipe dedicate, adeguata esperienza specialistica e disponibilità di strutture ad elevata complessità. Anche i trattamenti sistemici comportano un rilevante impiego di risorse professionali, tecnologiche ed economiche, con necessità di monitoraggio clinico e di gestione delle tossicità correlate. Ulteriori costi sono associati alla valutazione nutrizionale, al supporto dietetico e nutrizionale, alla gestione della disfagia, del calo ponderale e degli altri sintomi correlati alla malattia, al monitoraggio clinico e strumentale, alla gestione delle complicanze dei trattamenti e agli eventuali interventi terapeutici in caso di recidiva o progressione.

L'organizzazione di percorsi multidisciplinari strutturati, la centralizzazione in centri con esperienza dedicata e l'integrazione tra competenze endoscopiche, chirurgiche, oncologiche, radioterapiche, nutrizionali e palliative potranno contribuire a migliorare l'appropriatezza delle cure, l'efficienza organizzativa e gli esiti clinici.

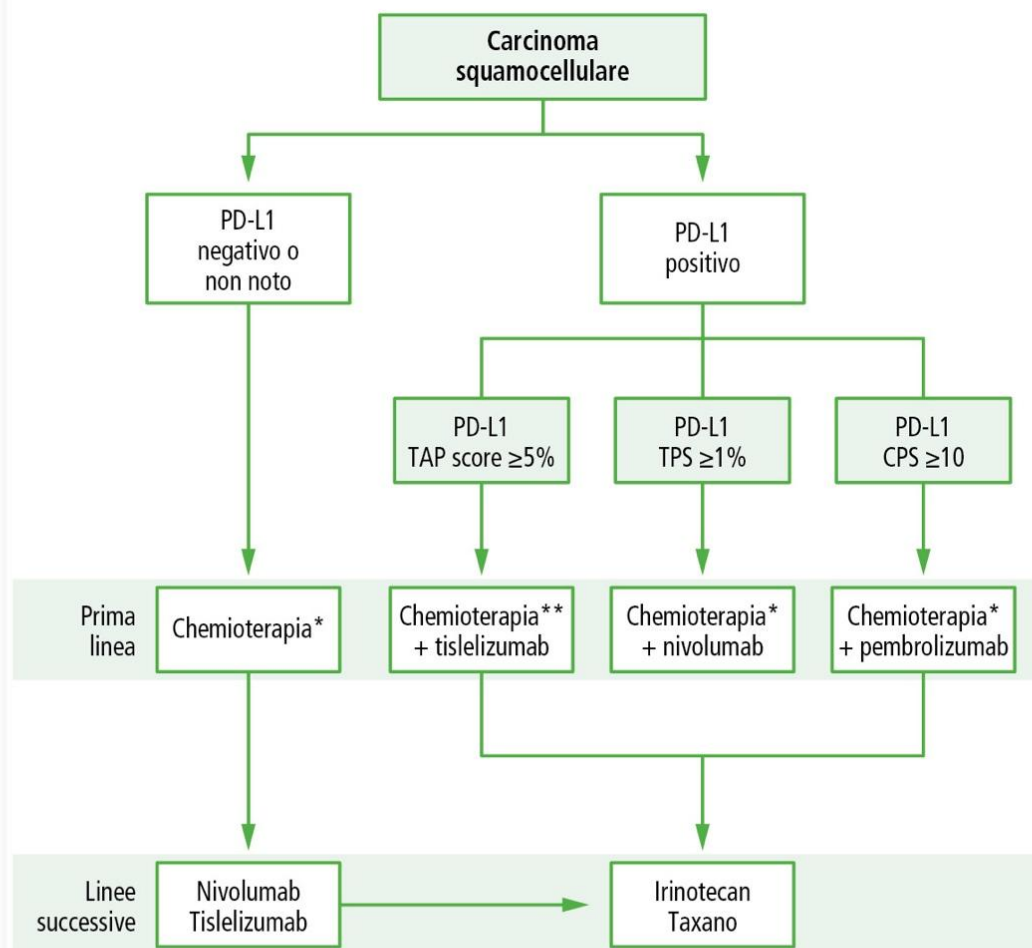
ALGORITMI




**ALGORITMO 2: TRATTAMENTO DELL'ADENOCARCINOMA
DELL'ESOFAGO LOCALIZZATO E LOCALMENTE AVANZATO**


*Profondità di invasione, invasione linfovaskolare, grado di differenziazione e dimensione tumorale.

**Se non eleggibile chemioterapia perioperatoria.


ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA
**ALGORITMO 3: TRATTAMENTO DEL CARCINOMA
SQUAMOCELLULARE DELL'ESOFAGO METASTATICO**


*Composto del platino + fluoropirimidina.

**Chemioterapia a base di platino.

1. Introduzione

I tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea costituiscono un problema sanitario globale con differenze epidemiologiche tra paesi sia per differenti fattori di rischio sia per istotipo prevalente (carcinoma squamoso e adenocarcinoma) (1).

Il percorso diagnostico-terapeutico di tali neoplasie è complesso e coinvolge numerose figure professionali che si avvicinano e collaborano nei diversi momenti e, pertanto, è necessaria una valutazione multidisciplinare per l'inquadramento e la gestione di questi pazienti.

In considerazione di questo, le attuali Linee guida vedono coinvolte diverse figure professionali (gastroenterologo ed endoscopista, anatomo-patologo, oncologo medico, radioterapista, chirurgo, palliativista, nutrizionista).

2. Epidemiologia e prevenzione

2.1 Dati epidemiologici

Il carcinoma esofageo è l'undicesimo tumore più comune al mondo, con 511.054 nuovi casi diagnosticati nel 2022 e circa 445.000 decessi (settima causa di mortalità cancro-relata) (2-3). In Italia, paese a bassa incidenza, il tumore dell'esofago, invece, è al ventesimo posto per incidenza (con 2479 nuove diagnosi nel 2022) e al diciassettesimo per mortalità (2094 decessi nel 2022) (4).

Sono presenti importanti differenze in base al paese di origine, all'istotipo e ai fattori di rischio. In particolare, l'Asia orientale presenta l'incidenza più elevata, seguita da Africa meridionale, Africa orientale, Europa settentrionale e Asia centro-meridionale. Paesi a bassa incidenza includono le nazioni europee mediterranee e il Nord America (4). La maggior parte delle neoplasie viene diagnosticata negli uomini, i quali presentano anche tassi più alti di mortalità rispetto alle donne.

I due istotipi più frequenti di carcinoma esofageo sono il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma ed essi differiscono per epidemiologia, fattori di rischio, sede del tumore, morfologia, terapia e prognosi.

Queste importanti differenze rendono necessario che le due neoplasie vengano trattate separatamente nelle Linee guida.

2.2 Fattori di rischio

Il **carcinoma squamoso** rappresenta l'istotipo più frequente (circa il 90% delle neoplasie esofagee) se consideriamo l'incidenza globale; tuttavia, negli ultimi decenni l'incidenza dell'adenocarcinoma è aumentata in diverse regioni dell'Europa e del Nord America, a fronte di una riduzione di incidenza del carcinoma squamoso (in tali aree il carcinoma squamoso rappresenta meno del 30% di tutti i tumori esofagei). Tali differenze epidemiologiche sono correlate ai diversi stili di vita e fattori di rischio (4-5).

Il carcinoma squamoso è più frequentemente riscontrato in uomini anziani (di età ≥ 60 anni), con un rapporto maschio/femmina complessivo di 3:1, peraltro notevolmente variabile in diverse aree geografiche (6). Localizzato più frequentemente nell'esofago medio e prossimale, è strettamente associato a consumo di alcol, fumo e ai loro effetti sinergici, in particolare nei paesi ad alto reddito quali nord della Francia ed Europa settentrionale (7); la riduzione di tabagismo e consumo di alcol in Europa mediterranea e Nord America ha portato invece ad una riduzione in incidenza. Nei paesi a basso reddito (ad es. Asia orientale ed Africa) a questi fattori di rischio si aggiungono probabilmente anche carenze nutrizionali e fattori legati alla dieta, quali assunzione di nitrosamine e consumo di carni rosse (7-8). Peculiari fattori di rischio includono il consumo di cibi e bevande a temperature molto calde (ad es. in Uruguay, Iran e Tanzania) o la masticazione di betel (Asia orientale ed India) (9). Altri fattori di rischio noti sono la sindrome di Plummer-Vinson, l'acalasia e le lesioni da caustici. Oltre alla sindrome ereditaria più nota, la tilosi genetica, sono coinvolti anche fattori genetici con l'identificazione di tre sottotipi molecolari secondo The Cancer Genome Atlas Research network (10).

L'associazione tra infezione da papillomavirus (HPV) e carcinoma squamoso dell'esofago è ancora controversa, con dati variabili in letteratura; recenti studi di metanalisi sembrano indicare un aumentato rischio di carcinoma squamoso in soggetti con infezione da HPV (OR=2,69) (11). Il carcinoma squamoso esofageo si associa ad un aumentato rischio di carcinoma squamoso della regione testa-collo (circa il 6,7% dei pazienti con carcinoma squamoso esofageo sviluppa anche un carcinoma testa-collo), per fattori di rischio sovrapponibili (alcol e fumo) (12-13).

L'**adenocarcinoma** rappresenta circa il 65% dei casi di carcinoma esofageo nei paesi ad alto reddito, ed è prevalentemente localizzato nel terzo distale dell'esofago. I fattori di rischio più noti sono l'eccesso di peso corporeo, la malattia da reflusso gastroesofageo e l'esofago di Barrett. Un elevato indice di massa corporea è il più forte fattore di rischio per l'adenocarcinoma dell'esofago in quanto l'obesità contribuisce allo sviluppo della malattia da reflusso gastroesofageo a sua volta associata allo

sviluppo dell'esofago di Barrett, una condizione precancerosa in cui il normale epitelio squamoso dell'esofago viene sostituito da un epitelio metaplastico (epitelio colonnare intestinale) su cui possono insorgere displasia e adenocarcinoma invasivo. Altri fattori che influenzano il rischio di insorgenza di adenocarcinoma su Barrett sono l'età avanzata, il sesso maschile, il reflusso di lunga data, l'estensione dell'esofago di Barrett e la sua durata (14-15). La presenza di infezione gastrica di *H. pylori* si associa ad una riduzione di incidenza di adenocarcinoma esofageo, più probabilmente secondaria all'ipocloridria che si instaura su gastrite cronica atrofica, con conseguente riduzione del contenuto acido del reflusso gastroesofageo (16-18).

Il fumo è un fattore di rischio moderato per l'adenocarcinoma. In merito a questo, mentre il rischio di sviluppare un carcinoma squamoso diminuisce sostanzialmente dopo aver smesso di fumare, il rischio di adenocarcinoma rimane invariato anche per diversi anni dopo la cessazione del tabagismo. La relazione tra adenocarcinoma e infezione da HPV è ancora controversa: una recente revisione sistematica riporta un'incidenza di infezione da HPV nel 35% degli adenocarcinomi dell'esofago e alcuni autori hanno dimostrato che l'adenocarcinoma esofageo associato ad infezione da HPV ad alto rischio presenta aberrazioni molecolari e genomiche distintive rispetto all'adenocarcinoma esofageo non associato ad infezione da HPV, suggerendo che esistano meccanismi biologici differenti nella cancerogenesi dell'adenocarcinoma associato ad infezione da HPV (19).

2.3 Prevenzione

Lo screening per carcinoma squamoso in paesi a rischio moderato e basso non è praticabile e con un rapporto costo-efficacia sbilanciato sui costi per l'elevato numero di soggetti che dovrebbe essere incluso nella popolazione a rischio. Una sorveglianza è quindi solitamente proposta a un piccolo sottogruppo di pazienti che presentano un rischio molto elevato di sviluppo di carcinoma squamoso, quali i pazienti con una diagnosi precedente o concomitante di carcinoma squamoso testa-collo, acalasia, precedente radioterapia, precedente lesione esofagea da caustici e tilosi. Peraltro, non vi è

ancora un consenso sul timing dei programmi di sorveglianza con variabilità sia per quanto concerne l'età di inizio dello screening sia gli intervalli di sorveglianza (da 2 a 5 anni).

I programmi di sorveglianza per l'adenocarcinoma esofageo insorto su Barrett sono invece più standardizzati, con pubblicazione di Linee guida da parte di varie società di Gastroenterologia nazionali ed internazionali (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) con vari livelli di raccomandazione e di evidenza (20-21). Le raccomandazioni ESGE includono intervalli di sorveglianza variabili a seconda della lunghezza dell'esofago di Barrett (5 anni per estensioni di esofago di Barrett tra 1 e 3 cm; 3 anni per estensioni tra 3 cm e 10 cm; invio in centri specializzati se l'estensione supera i 10 cm), con descrizione endoscopica dell'estensione secondo i criteri di Praga e protocolli biotici standardizzati (biopsie sui 4 quadranti ogni 2 cm di estensione circonferenziale secondo il protocollo di Seattle, cui si aggiungono biopsie su tutte le lingule e su ogni lesione endoscopicamente evidente) (21).

Quesito 1. I pazienti con una diagnosi istologica di esofago di Barrett dovrebbero essere sottoposti a un programma di sorveglianza con protocollo biotico standardizzato per identificare l'eventuale evoluzione neoplasica al fine di migliorare la sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il follow-up dell'esofago di Barrett è stato proposto come strumento per identificare l'eventuale evoluzione in neoplasia non invasiva o invasiva in fase iniziale con supposto vantaggio in termini di sopravvivenza (22). Diversi lavori volti a valutare il rapporto costo-efficacia di tale follow-up hanno dato risultati controversi anche in considerazione della mancanza di una univoca definizione di esofago di Barrett (23-24).

Nonostante questo, molte società scientifiche suggeriscono il follow-up dell'esofago di Barrett considerando come fattori di rischio maggiore per l'evoluzione il sesso maschile, l'età avanzata,

l'estensione dell'esofago di Barrett, l'obesità e il tabagismo. Oltre a questi, la presenza di displasia è il fattore maggiormente correlato all'evoluzione verso l'adenocarcinoma invasivo. L'utilizzo di un protocollo standard di campionamento biptico endoscopico ha dimostrato una capacità di identificazione della displasia circa 10 volte maggiore rispetto al campionamento non standardizzato (25); tale campionamento è tuttavia poco utilizzato nella pratica quotidiana perché prolunga notevolmente i tempi endoscopici (26). Si sottolinea inoltre che, oltre ad un protocollo biptico standardizzato, la valutazione endoscopica utilizzando sistemi ad alta risoluzione e cromoendoscopia (e nuovi sistemi avanzati di visualizzazione) ha dimostrato notevoli vantaggi (23).

Limiti: Mancanza di definizione univoca di esofago di Barrett negli studi considerati. Inoltre, la maggior parte delle evidenze deriva da osservazioni e metanalisi con eterogeneità nei protocolli biptici e nella selezione dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Il follow-up con protocollo biptico standardizzato e tecniche endoscopiche avanzate aumenta significativamente l'identificazione precoce della displasia, potenzialmente migliorando la sopravvivenza. Tuttavia, richiede tempi endoscopici più lunghi e comporta un carico logistico e di risorse maggiore, rendendo necessario bilanciare i benefici clinici con l'impatto organizzativo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il panel suggerisce di effettuare la sorveglianza endoscopica dei pazienti con esofago di Barrett, specialmente in presenza di altri fattori di rischio per l'evoluzione neoplastica (24)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

3. Inquadramento diagnostico e stadiazione

3.1 Diagnosi endoscopica e anatomo-patologica

Tutti i pazienti con insorgenza di disfagia, sanguinamento gastrointestinale, emesi e calo ponderale e/o riduzione dell'appetito dovrebbero essere sottoposti a esame endoscopico del tratto digerente superiore.

L'esame endoscopico e biptico del tratto digerente superiore mediante endoscopio flessibile è l'esame strumentale raccomandato come procedura diagnostica di scelta nei pazienti con sospetto carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago.

La diagnosi istologica è la base per la corretta gestione del paziente con carcinoma dell'esofago. Durante l'endoscopia, devono essere effettuati prelievi biptici sulle lesioni sospette per neoplasia avanzata in un numero sufficiente a garantire sia la diagnosi morfologica sia la valutazione dei biomarcatori tissutali. A tale fine, il set biptico deve comprendere un numero minimo, inderogabile, di 6-8 biopsie sulla lesione sospetta (27); con l'aumento del numero di biomarcatori richiesti per la scelta terapeutica, la necessità di maggiore quantità di tessuto diventa imprescindibile. Il numero di biopsie su lesioni endoscopicamente evidenti in fase iniziale (lesioni superficiali di tipo 0 di dimensioni inferiori a 3 cm, non ulcerate) è invece generalmente più limitato, perché per queste lesioni l'approccio diagnostico-terapeutico successivo è rappresentato dalla resezione endoscopica: l'esecuzione di plurime biopsie, con i conseguenti fenomeni riparativi, potrebbe portare a fenomeni di fibrosi che possono rendere più complessa la resezione endoscopica e possono creare problemi diagnostici nel corretto riconoscimento della eventuale componente invasiva (27).

La diagnosi istologica segue i criteri di classificazione degli istotipi secondo la classificazione WHO 2026 (6^a edizione). La distinzione tra carcinoma squamoso e adenocarcinoma è di primaria importanza per le differenze prognostiche e terapeutiche delle due neoplasie e si basa prevalentemente su aspetti morfologici. In casi di neoplasie poco differenziate, può essere necessario ricorrere a colorazioni istochimiche o immunoistochimiche (IHC) al fine di distinguere i due istotipi. Nel

carcinoma squamoso sono riconosciute varianti morfologiche con sottotipi specifici (che presentano aspetti morfologici distintivi e prognosi diverse) mentre per l'adenocarcinoma attualmente sono riconosciuti pattern morfologici (prevalentemente tubulare, papillare e mucinoso, più raramente a cellule poco coese) (28). Sono inoltre comprese nella classificazione dei tumori dell'esofago le neoplasie neuroendocrine, che necessitano di inquadramento specifico, e forme più rare quali il carcinoma adenoido-cistico e il carcinoma mucoepidermoide. Nella fase di diagnosi istologica su campioni biotici si sottolinea la necessità di preservare al massimo il tessuto per la valutazione di biomarcatori tissutali utili alla scelta terapeutica e di evitare pannelli di IHC estesi e non strettamente necessari ai fini dell'inquadramento diagnostico (29-30).

Nel referto istologico, appare utile identificare:

- Il numero di campioni biotici contenenti neoplasia invasiva e il numero di campioni sede di neoplasia pre-invasiva (displasia ghiandolare o displasia squamosa). Tale distinzione è resa necessaria dal fatto che i biomarcatori tissutali predittivi devono essere valutati esclusivamente sulla componente invasiva della neoplasia (vedi oltre).
- La presenza di campioni non neoplastici o metaplastici (riferibili a esofago di Barrett), che completa la descrizione analitica dei campioni biotici e costituisce un importante feedback per il gastroenterologo.
- La diagnosi istologica con riferimento a istotipo, grado di differenziazione e profondità di invasione neoplastica su materiale biotico, resezioni endoscopiche (mucosectomie o dissezioni sottomucose) o campione chirurgico sono parametri standard da analizzare e riportare (31).
- La profondità di invasione viene misurata esclusivamente sui campioni di dissezione endoscopica sottomucosa e nelle resezioni chirurgiche. Nelle resezioni endoscopiche la profondità di infiltrazione viene espressa sia in micron sia in relazione alla porzione di tonaca sottomucosa interessata divisa in tre parti (dal limite esterno della *muscularis mucosae* al limite interno della tonaca muscolare propria quando compresa nel campione) (32). Nei campioni chirurgici la

profondità di infiltrazione viene espressa in relazione all'interessamento delle diverse tonache (32).

- La presenza di invasione vascolare (possibilmente distinguendo tra invasione linfatica ed ematica) e perineurale.
- Lo stato dei linfonodi nei campioni chirurgici. Per una stadiazione corretta devono essere valutati almeno 16 linfonodi; il numero di linfonodi resecati è correlato alla sopravvivenza ed un numero superiore a 30 linfonodi si associa ad una migliore prognosi.
- Il grado di regressione post-terapia neoadiuvante nei campioni chirurgici (vedi oltre).
- Lo stadio patologico dei tumori esofagei seguendo la classificazione TNM 9^a edizione (2025).

3.1.1 Classificazione molecolare delle neoplasie dell'esofago

La rete di ricerca Cancer Genome Atlas ha identificato tre sottotipi di carcinoma squamoso esofageo (SCC1, SCC2 e SCC3), ciascuno dei quali associato a specifiche alterazioni molecolari (10). Attualmente non sono ancora disponibili opzioni terapeutiche diversificate a seconda del gruppo molecolare del SCC.

Per l'adenocarcinoma dell'esofago il Cancer Genome Atlas ha individuato 5 gruppi molecolari specifici (10):

- carcinomi cromosomicamente instabili (che sono il gruppo maggiormente rappresentato);
- carcinomi con instabilità dei microsatelliti;
- carcinomi genomicamente stabili (poco rappresentati a livello esofageo);
- carcinomi EBV-associati;
- carcinomi con alterazione del gene *POLE*.

Nei diversi gruppi molecolari, a seconda dell'espressione di biomarcatori predittivi (vedi di seguito), sono già approvate, in fase di prossima approvazione o ancora in studio diverse terapie target (33).

3.1.2 Valutazione dei biomarcatori

La valutazione di biomarcatori predittivi varia a seconda dell'istotipo della neoplasia (carcinoma squamoso versus adenocarcinoma) e della quantità di tessuto disponibile. Non esiste un consenso sul momento in cui devono essere valutati i biomarcatori: al momento della diagnosi su materiale biotico, dopo discussione del gruppo multidisciplinare, come *reflex testing* da parte del patologo (che invia alla valutazione dei biomarcatori tutte le nuove diagnosi indipendentemente dalla richiesta del clinico) o solo su richiesta da parte del clinico che prende in carico il paziente. Vi sono pro e contro in ciascuna di queste opzioni e la scelta dipende anche dalle realtà locali e dalla prescrivibilità dei test.

Attualmente, i test immunoistochimici e/o molecolari utilizzati nella gestione clinica dei tumori dell'esofago istotipo adenocarcinoma comprendono: la valutazione dello stato di overespressione di HER2 o amplificazione genica di *ERBB2*, l'instabilità dei microsatelliti (MSI) o lo stato delle proteine del complesso *DNA Mismatch Repair* (MMR), l'espressione di PD-L1. Le fusioni geniche di *NTRK* e le fusioni geniche di *RET* possono essere considerate quali alterazioni agnostiche pantumorali. Il pannello dei biomarcatori si amplierà man mano che verranno identificati nuovi sottogruppi di pazienti passibili di trattamenti personalizzati (34). Tra i possibili biomarcatori di prossima introduzione, il più promettente è rappresentato dalla claudina 18.2 (35). Nel contesto del carcinoma squamoso, l'unico marcatore attualmente in uso nella pratica clinica è la valutazione di PD-L1.

- **HER2**

L'iperespressione della proteina HER2 o l'amplificazione del gene *ERBB2* sono presenti in un sottogruppo di adenocarcinomi dell'esofago cromosomicamente instabili (10).

A differenza del carcinoma della mammella, il significato prognostico dello stato di HER2 nei carcinomi dell'esofago non è ancora del tutto chiarito, anche se alcuni studi hanno associato la

positività HER2 con l'invasione tumorale e con la presenza di metastasi linfonodali (36). I tassi riportati di positività HER2 nei tumori dell'esofago hanno ampie variazioni in letteratura e sono di circa il 15-30% nell'ACC.

In accordo con le varie Linee guida (CAP, American Society for Clinical Pathology, ASCO, NCCN, ESMO) si raccomanda l'utilizzo della tecnica IHC e, se necessario, delle tecniche di ibridazione *in situ* (ISH) per verificare l'amplificazione del gene *ERBB2* nei casi equivoci (score 2+), per valutare lo stato dell'HER2 nei tumori esofagei. Mediante IHC si valuta l'immunocolorazione di membrana delle cellule tumorali (positività circonferenziale, baso-laterale o basale), comprensiva di intensità ed entità della colorazione (percentuale di cellule tumorali positive), con punteggi che vanno da 0 a 3+, e sistemi differenti per materiale biotico versus chirurgico. I pazienti con HER2 2+ in IHC sono considerati dubbi e devono essere sottoposti a valutazione ISH. I risultati ISH sono espressi come rapporto tra il numero di copie del gene *ERBB2* e il numero di centromeri del cromosoma 17 (CEP17) all'interno del nucleo conteggiato in almeno 20 cellule tumorali (*ERBB2*:CEP17). In alternativa, i risultati FISH/ISH possono essere forniti come numero medio di copie *ERBB2* per cellula. Il gene *ERBB2* viene considerato amplificato (e quindi il paziente è candidabile a terapia specifica) quando il rapporto *ERBB2*:CEP17 è ≥ 2 o quando il numero medio di copie *ERBB2* è ≥ 6 segnali/cellula. I pazienti con espressione di HER2 score 1+ o 2+ in assenza di amplificazione del gene *ERBB2* sono considerati attualmente HER-2 low.

Il test HER2 è raccomandato nei pazienti con adenocarcinoma al momento della diagnosi se è documentato o sospettato un adenocarcinoma metastatico. Per una valutazione corretta dello stato di HER2 su campione biotico, tenuto conto della possibile eterogeneità tumorale nell'espressione di HER-2, devono essere disponibili almeno 6 campioni biotici rappresentativi di neoplasia invasiva (37).

- **PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)**

La valutazione di PD-L1 viene eseguita sia nel carcinoma squamoso, nei pazienti candidati a ricevere un trattamento di prima linea con inibitori del checkpoint immunitario (ICI), sia nell'adenocarcinoma esofageo non operabile, ricorrente o metastatico (38).

L'espressione di PD-L1 viene valutata mediante reazione IHC con anticorpi anti-PD-L1 per il rilievo dei livelli di proteina PD-L1 espressa nelle cellule tumorali (componente invasiva) e/o nelle cellule infiammatorie associate al tumore, in campioni di tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina (39). Per una valutazione adeguata i campioni devono contenere almeno 100 cellule tumorali invasive, devono avere una fase preanalitica e analitica standardizzata e devono essere conservati in archivio per non più di 3 anni. I cloni anticorpali utilizzati nel contesto dei trial clinici gastroesofagei sono: 22C3, 28-8 e SP263. Ci sono diversi sistemi di valutazione del PD-L1:

- **Tumour Proportion Score (TPS):** è rappresentato dalla proporzione (in %) di cellule neoplastiche che esprimono PD-L1 (positività di membrana completa, incompleta o granulare) sul totale di cellule neoplastiche vitali presenti nel campione.
- **Combined Positive Score (CPS):** è il numero di cellule colorate con PD-L1 (ovvero, cellule tumorali, linfociti, macrofagi con positività di membrana completa, incompleta o granulare) diviso per il numero totale di cellule neoplastiche vitali presenti nel campione, moltiplicato per 100. Il valore massimo possibile è 100 (valore assoluto, non percentuale) anche se teoricamente potrebbe essere maggiore di 100.
- **Tumor Area Positivity (TAP):** rappresenta la proporzione (in %) tra area del tumore in cui è espresso PD-L1, comprensiva di cellule tumorali e cellule infiammatorie (linfociti, plasmacellule, granulociti e macrofagi tranne quelli intraghiandolari), e area complessiva del tumore (40).

I diversi sistemi di valutazione del PD-L1 trovano applicazioni diverse in base all'istotipo ed al tipo di farmaco, con valori cut-off variabili sempre in base al tipo di farmaco.

La valutazione del TPS, del CPS e del TAP è indicata per il carcinoma squamoso; la valutazione del CPS e del TAP è indicata nell'adenocarcinoma (41-42).

In ogni caso, ai fini di una valutazione di PD-L1 che fornisca il massimo delle informazioni utili al clinico per la scelta del farmaco immunoterapico personalizzato per il paziente, e tenuto conto delle possibili modifiche nei cut-off e nelle indicazioni di diversi immunoterapici, si consiglia fortemente di utilizzare tutti e tre i sistemi di valutazione e di esprimere il valore come numero effettivo e non come positivo vs negativo in base a valori cut-off che sono variabili e soltanto relati all'approvazione di specifici farmaci (ad es. ≥ 1 ; ≥ 5 ; ≥ 10).

- **MMR o MSI**

Il test MMR mediante IHC o MSI mediante tecnica molecolare (PCR) deve essere preso in considerazione negli adenocarcinomi esofagei localmente avanzati, ricorrenti o metastatici. Il deficit delle proteine del MMR viene valutato mediante IHC verificando l'eventuale perdita di espressione nucleare delle proteine coinvolte (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) (43). Lo stato delle proteine MMR viene considerato normale (proficient - MMRp) quando si osserva espressione nucleare di tutte e 4 le proteine sia nelle cellule di controllo (elementi infiammatori ed interstiziali) sia nelle cellule tumorali. Al contrario, un deficit dello stato MMR (MMRd) si verifica quando si osserva perdita di espressione di 1 o più delle proteine MMR nei nuclei delle cellule neoplastiche a fronte di una normale espressione nelle cellule di controllo. Casi indeterminati (intensità di espressione nelle cellule neoplastiche inferiore alle cellule di controllo) o inadeguati (assenza di espressione nelle cellule di controllo) devono essere rivalutati o in IHC su un'inclusione diversa (quando disponibile) o mediante tecniche molecolari. Lo stato MSI viene valutato mediante PCR o NGS che misurano i livelli di espressione genica di marcatori microsatelliti (ad es. BAT25, BAT26, MONO27, NR21, NR24). Il test MSI deve essere eseguito in laboratori centralizzati. Pazienti con tumori MMRd o MSI-High possono essere

indirizzati ad un consulente genetico per un'ulteriore valutazione nel contesto clinico appropriato per la valutazione della sindrome di Lynch.

3.2 Stadiazione locoregionale e a distanza

3.2.1 Ecoendoscopia esofagogastrica (EUS)

Quesito 2. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago è indicata una valutazione ecoendoscopica a fine di stadiazione dell'estensione del tumore primitivo e dell'interessamento linfonodale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La corretta stadiazione dei tumori esofagei è un passaggio cruciale per definire le strategie terapeutiche ottimali, sia per il carcinoma squamocellulare che per l'adenocarcinoma. Come per tutti i tumori gastrointestinali, gli aspetti chiave della stadiazione comprendono la valutazione della profondità di invasione del tumore primitivo nei vari strati della parete esofagea e l'identificazione dei linfonodi patologici, sia locoregionali che a distanza.

L'ecoendoscopia rappresenta una tecnica potenzialmente utile in questo contesto, con la possibilità di contribuire alla discriminazione tra tumori precoci, distinguendo quelli con o senza invasione della tonaca sottomucosa. Di conseguenza, essa aiuta a differenziare le lesioni trattabili con tecniche di dissezione sottomucosa endoscopica (ESD) da quelle che potrebbero richiedere un intervento chirurgico. Inoltre, nelle lesioni più avanzate, come i tumori T2, potrebbe supportare la definizione della positività linfonodale, un elemento determinante nella scelta tra una terapia neoadiuvante e una chirurgia immediata.

Alcuni studi, sebbene non recentissimi, hanno evidenziato una superiorità dell'ecoendoscopia nella stadiazione del parametro T dei tumori esofagei rispetto a metodiche come TC o RMN, riportando una sensibilità compresa tra l'81,6% e il 92,4%. Tuttavia, è verosimile che questo divario si sia progressivamente ridotto con l'introduzione di nuove tecnologie radiologiche che hanno migliorato

l'accuratezza nella valutazione della malattia (44), in particolare nella discriminazione tra lesioni precoci, lesioni localmente avanzate e tumori con invasione degli organi perilesionali. Il ruolo delle tecniche radiologiche più recenti nella discriminazione tra lesioni precoci suscettibili o meno di dissezione endoscopica rimane tuttavia limitato, ed è attualmente circoscritto a pochi centri con esperienza specifica.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi sull'impatto dell'endosonografia nell'identificazione delle lesioni esofagee precoci e nella valutazione dell'entità dell'invasione delle neoplasie precoci (45). La metanalisi, che ha preso in esame 7 studi clinici osservazionali, evidenzia l'utilità dell'integrazione ecoendoscopica nell'identificazione delle lesioni precoci, con una sensibilità dello 0,947 (IC95% 0,901-0,975) e una specificità dello 0,894 (IC95% 0,847-0,931). Tuttavia, per quanto riguarda il ruolo della metodica nell'identificazione della profondità di invasione delle lesioni precoci, la sensibilità e la specificità risultano inferiori: rispettivamente 0,791 (IC95% 0,674-0,881) e 0,943 (IC95% 0,906-0,968). Gli autori concludono che l'ecoendoscopia ha un ruolo nell'identificazione delle lesioni precoci, ma che il suo contributo nella definizione della profondità di invasione necessita di ulteriori chiarimenti.

Tali risultati ridimensionano l'effettivo ruolo pratico dell'EUS nel definire quali lesioni trattare con tecnica endoscopica.

Nel contesto della stadiazione del parametro N, l'ecoendoscopia, se basata esclusivamente sul criterio dimensionale dei linfonodi, presenta una sensibilità piuttosto limitata nell'identificazione delle metastasi linfonodali (sensibilità 35,3%) (46). Tuttavia, la possibilità di integrare la valutazione morfologica con un prelievo citologico mediante tecniche di *fine needle aspiration* (FNA) ne giustifica e sostiene ancora l'utilizzo clinico.

Una recente revisione sistematica ha esplorato l'impatto dell'ecoendoscopia nella letteratura, evidenziando tassi di modifica della strategia terapeutica estremamente variabili, compresi tra 0% e 56%. L'integrazione con tecniche di FNA può incrementare significativamente l'accuratezza

diagnostica, con un conseguente upstaging in circa il 70% dei casi (47) anche messo in confronto con metodiche diagnostiche di secondo livello come la PET/TC. Tuttavia, la qualità degli studi inclusi nella revisione presenta numerose limitazioni, legate sia alla metodologia che alla natura prevalentemente retrospettiva dei lavori, spesso condotti in assenza di gruppi di confronto rappresentati dalle altre metodiche di stadiazione.

L'impiego dell'ecoendoscopia ai fini della ristadiatione successiva ai trattamenti neoadiuvanti è stato ampiamente valutato con risultati discordanti. Tuttavia, i risultati ottenuti non sono stati particolarmente incoraggianti. Una revisione sistematica del 2022 ha evidenziato come la sensibilità dell'EUS nell'identificazione della profondità di invasione secondo il parametro T risulti piuttosto bassa: T1 0,16 (IC95% 0,05-0,39), T2 0,34 (IC95% 0,20-0,52), T3 0,78 (IC95% 0,63-0,88), T4 0,16 (IC95% 0,04-0,50), con una buona specificità. Risultati discordanti sono stati riportati anche per quanto riguarda l'identificazione di linfonodi patologici residui (48).

Se si considera il dato più rilevante, ovvero la capacità di identificare le risposte patologiche complete, anche in questo contesto l'ecoendoscopia non si è dimostrata una metodica affidabile. Gli studi disponibili evidenziano infatti una bassa sensibilità nel riconoscere la completa regressione tumorale, limitandone l'utilità nella valutazione della risposta terapeutica post-neoadiuvante (49-50).

Limiti: Gli studi disponibili sono per lo più retrospettivi o osservazionali, con eterogeneità nei protocolli, nelle tecnologie impiegate e nei criteri di interpretazione.

Bilancio beneficio/danno: L'EUS può migliorare la definizione della stadiazione preoperatoria e supportare la selezione dei pazienti candidati a terapie endoscopiche o chirurgiche, specialmente nei tumori precoci, sebbene la sua accuratezza nella determinazione del margine di profondità della neoplasia potrebbe non essere elevata. Il contributo dell'EUS dopo trattamenti neoadiuvanti è modesto e dovrebbe essere sempre integrato con altre metodiche di imaging (TC, PET/TC).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il panel raccomanda, nei pazienti con carcinoma dell'esofago, l'esecuzione di ecoendoscopia insieme alle altre metodiche di stadiazione iniziale, con un utilizzo mirato in associazione all'FNA nelle patologie con sospetto coinvolgimento linfonodale (44-50)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

3.2.2 Tomografia computerizzata (TC)

La TC collo, torace e addome con e senza contrasto completa la stadiazione necessaria per valutare l'estensione locoregionale della malattia (invasione tracheo-bronchiale, invasione dell'aorta, presenza di linfadenopatie mediastiniche e sottodiaframmatiche) e la presenza di metastasi a distanza (51). È in grado di discriminare con capacità del 90% fra lesione T1/T2 e lesione T3/T4 e, per questo aspetto, la sua sensibilità è superiore a quella della PET, mentre è inferiore a quest'ultima nella identificazione delle metastasi a distanza (64% vs 90%). Tuttavia, qualora la TC evidenziasse metastasi a distanza, altre procedure, quali PET ed ecoendoscopia (52), risultano non necessarie per completare la stadiazione. Pertanto, nei pazienti con neoplasia dell'esofago, l'indagine TC collo, torace e addome con mdc dovrebbe essere eseguita routinariamente, rappresentando l'esame di riferimento per stadiazione e rivalutazione post-operatoria.

3.2.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)

Quesito 3. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago è indicato il completamento della stadiazione con PET-FDG per escludere la presenza di metastasi a distanza?

Dei 10 record ottenuti dalla strategia di ricerca (3 metanalisi e 7 articoli), 3 record sono risultati rispondenti al quesito specifico e sono stati inclusi nella valutazione (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio di Räsänen et al. del 2003 ha valutato prospetticamente il ruolo della PET-FDG, dell'ecoendoscopia e della TC nella stadiazione dei pazienti affetti da adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea (53). Nell'analisi sono stati inclusi 42 pazienti afferenti ad un solo centro. La PET-FDG ha riportato una sensibilità diagnostica del 47% nella valutazione delle metastasi a distanza versus il 33% della TC, una specificità dell'89% versus il 96% della TC ed un'accuratezza del 74%, uguale a quella della TC. I casi di falsi negativi riportati con la PET hanno incluso la presenza di carcinosi peritoneale in 2 pazienti, interessamento dei linfonodi paraortici e dell'arteria celiaca, rispettivamente in 1 e 4 pazienti, e metastasi al pancreas in un altro paziente. La PET ha riportato un risultato falso positivo in 3 pazienti con interessamento dei linfonodi giugulari.

Lo studio di Kato et al ha confrontato in modo retrospettivo la PET-FDG con la TC con lo scopo di valutarne l'accuratezza diagnostica nella stadiazione alla diagnosi di pazienti affetti da carcinoma dell'esofago (54). Nello studio (monocentrico) sono stati inseriti 149 pazienti, 134 con tumore squamoso dell'esofago, 7 con adenocarcinoma e 8 con altri tipi di carcinoma (non specificato). La PET ha dimostrato di essere più accurata nella valutazione delle metastasi a distanza in 6 pazienti, con un miglioramento nella stadiazione globale (valutazione dell'interessamento linfonodale e metastatico a distanza) del 14% in più rispetto alla sola TC.

Heeren et al. hanno valutato prospetticamente il ruolo della PET-FDG nella stadiazione in pazienti affetti da tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea (55). Lo studio monocentrico ha valutato 74 pazienti, 62 affetti da adenocarcinoma e 12 da carcinoma a cellule squamose dell'esofago. La PET-FDG ha riportato una sensibilità nell'identificazione delle metastasi a distanza (sia linfonodali che non) del 78% versus 37% della TC ed ecoendoscopia ($p=0,012$), portando ad una corretta stadiazione in 19 pazienti (15 pazienti in IV stadio di malattia, non correttamente valutati dall'ecoendoscopia e dalla TC: 20%; 4 pazienti valutati come non metastatici rispetto alla stadiazione iniziale: 5%). Falsi negativi sono stati riportati in 5 (7%) e 3 (4%) pazienti, stadiati in modo

inappropriato come metastatici e non metastatici, rispettivamente. L'accuratezza della PET-FDG nell'identificare le metastasi a distanza è stata dell'86% rispetto al 69% della TC/ecoendoscopia.

Pertanto, nel loro insieme i dati suggeriscono che la PET-FDG è utile nella stadiazione alla diagnosi dei pazienti affetti da tumore dell'esofago (adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose), in quanto identifica meglio le metastasi a distanza rispetto alla TC. Tuttavia, in merito al quesito specifico, non è stato valutato il potere diagnostico della PET nella valutazione del tumore primitivo o delle metastasi linfonodali. Per questo, la PET-FDG non sostituisce la TC nella stadiazione dei tumori dell'esofago, ma va effettuata ad integrazione degli altri esami comunemente utilizzati.

Limiti: L'eterogeneità degli studi non consente di ottenere risultati definitivi sull'accuratezza diagnostica di questa metodica.

Bilancio beneficio/danno: Nella pratica clinica la PET-FDG è utile nella stadiazione alla diagnosi dei pazienti affetti da tumore dell'esofago (adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose) ad integrazione della TC ed ecoendoscopia al fine di valutare la presenza di metastasi a distanza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il panel suggerisce di effettuare la PET-FDG a completamento della stadiazione alla diagnosi nei pazienti affetti da tumore dell'esofago (adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose) per l'identificazione delle metastasi a distanza (53-55)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Commenti: La maggior parte degli studi relativi all'utilizzo della PET-FDG nella stadiazione del tumore dell'esofago è costituita da casistiche eterogenee di pazienti (adenocarcinomi/carcinomi a cellule squamose/istologia non specificata/altre istologie), setting eterogenei (stadiazione alla diagnosi/ristadiazione pre-chirurgica/risposta al trattamento) e presentano disegni eterogenei (prospettici con bassa numerosità campionaria e retrospettivi). Inoltre, la maggior parte dei lavori

presenti in letteratura si riferisce alla sola valutazione dell'interessamento linfonodale locoregionale o a distanza e non alla valutazione delle metastasi a distanza.

3.2.4 Laparoscopia diagnostica

La laparoscopia diagnostica di stadiazione svolge un ruolo importante nell'identificazione di eventuali metastasi peritoneali occulte non rilevabili alla stadiazione radiologica. Tuttavia, la sua utilità varia in base alla localizzazione del tumore, allo stadio tumorale e all'istotipo. Questa metodica è più utile nei pazienti con adenocarcinoma, tumori dell'esofago distale e della giunzione gastroesofagea (GEJ), e tumori dello stomaco, per i quali è in grado di modificare la decisione terapeutica nel 21,9%, 17,1%, 17,2% e 28,0%, rispettivamente. Pertanto, soprattutto nei carcinomi squamosi e/o con localizzazione nei 2/3 prossimali dell'esofago, rappresenta uno strumento meno importante per una pianificazione terapeutica poiché il rischio di coinvolgimento peritoneale è significativamente inferiore (56).

Nei casi di adenocarcinoma localmente avanzato (cT3/T4) della giunzione esofago-gastrica o dell'esofago con coinvolgimento del cardias anatomico, dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di una laparoscopia con lavaggio peritoneale per la ricerca di cellule tumorali maligne, riscontrate in circa il 16% dei pazienti (57). L'individuazione di metastasi peritoneali precedentemente sconosciute può evitare ai pazienti di sottoporsi ad un intervento chirurgico non indicato.

3.2.5 Fibrobroncoscopia

È preferibile che tutti i pazienti con neoplasia esofagea al terzo medio o superiore vengano sottoposti a broncoscopia per escludere un'eventuale invasione tracheo-bronchiale (58). La tracheobroncoscopia permette di valutare l'infiltrazione dell'albero bronchiale, sia macroscopica con presenza di vegetazioni che vanno biopsiate, sia indiretta con presenza di bombatura o rigidità della parete tracheale sotto i colpi di tosse (59).

3.2.6 Valutazione otorinolaringoiatrica

La visita ORL con valutazione della mobilità delle corde vocali serve per escludere primitivi sincroni delle vie aereo-digestive superiori, non infrequenti in pazienti con istologia squamosa, e per escludere un eventuale interessamento del nervo ricorrente, più frequente a sinistra per i rapporti anatomici di maggiore vicinanza all'esofago da questo lato (59).

3.2.7 Ecografia del collo

L'esecuzione di ecografia delle stazioni sopraclaveari e laterocervicali risulta più sensibile e specifica di TC e PET nel valutare adenopatie metastatiche in tali sedi e va sempre eseguita in caso di lesione dell'esofago cervicale e toracico superiore o in caso di interessamento linfonodale mediastinico esteso. Consente inoltre, mediante esecuzione di citologia ecoguidata, la conferma o meno di adenopatie sospette (52).

3.2.8 Classificazione TNM

Una stadiazione accurata è essenziale per definire la prognosi del paziente e stabilire il programma terapeutico più idoneo. Dal punto di vista anatomo-topografico ed endoscopico, l'esofago viene suddiviso nelle seguenti porzioni:

- **esofago cervicale:** dal bordo inferiore della cartilagine cricoide allo stretto toracico superiore (~18 cm dagli incisivi superiori);
- **esofago toracico superiore:** dallo stretto toracico alla biforcazione tracheale (~24 cm dagli incisivi superiori);
- **esofago toracico medio:** tra biforcazione tracheale ed esofago distale appena sopra la giunzione gastroesofagea (~32cm dagli incisivi superiori);
- **esofago toracico inferiore:** porzione intra-addominale dell'esofago e giunzione gastroesofagea (~40 cm dagli incisivi superiori).

La stadiazione di riferimento è quella proposta e aggiornata di recente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo la Classificazione TNM 9^a edizione (60) e differenzia i tumori

dell'esofago per istotipo (squamoso/adenocarcinoma), localizzazione (superiore/medio/inferiore per il carcinoma squamoso) e per grado di differenziazione (squamoso/adenocarcinoma).

Le classificazioni prognostiche vengono suddivise in stadio clinico dopo staging diagnostico, stadio patologico all'intervento di resezione esofagea e stadio chirurgico post-trattamento neoadiuvante.

Classificazione clinica

Tumore primitivo (T)	
TX	la presenza di tumore primitivo non può essere accertata
T0	non evidenza di tumore primitivo
Tis	carcinoma <i>in situ</i> /displasia di alto grado (HGD)
T1	il tumore invade la lamina propria o la muscularis mucosae o la sottomucosa
T1a	il tumore invade la lamina propria o la muscularis mucosae
T1b	il tumore invade la sottomucosa
T2	il tumore invade la muscularis propria
T3	il tumore invade l'avventizia incluso il tessuto adiposo periesofageo
T4	il tumore invade le strutture adiacenti
T4a	il tumore invade la pleura, il pericardio, la vena azygos, il diaframma o il peritoneo
T4b	il tumore invade altre strutture adiacenti come l'aorta, i corpi vertebrali o le vie aeree (bronchi, trachea)
Linfonodi regionali (N)*	
NX	la presenza di metastasi ai linfonodi regionali non può essere accertata
N0	non evidenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali
N2	metastasi in 3-6 linfonodi regionali
N3	metastasi in ≥ 7 linfonodi regionali

*I linfonodi regionali, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo, sono quelli inclusi nell'area di drenaggio linfatico dell'esofago comprendente i linfonodi dell'asse celiaco e i linfonodi paraesofagei del collo ma non i linfonodi sovraclavicolari.

Metastasi a distanza (M)

Mx	la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
M0	non evidenza di metastasi a distanza
M1	metastasi a distanza

Grado istologico (G)

Gx	il grado tumorale non può essere accertato
G1	tumore ben differenziato
G2	tumore moderatamente differenziato
G3	tumore scarsamente differenziato

Classificazione patologica

Le categorie pT e pN corrispondono alle cT e cN, rispettivamente.

Suddivisione in stadi e gruppi prognostici per istotipo**Carcinoma squamoso, stadio clinico (cTNM)**

Stadio	cT	cN	cM
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	
III	T1-T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Ogni T	N3	
IVB	Ogni T	Ogni N	M1

Carcinoma squamoso, stadio patologico (pTNM)

Stadio	pT	pN	pM
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2	N0	M0

IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, 2	
	T4a	N0, N1	
IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Ogni N	
	Ogni T	N3	
IVB	Ogni T	Ogni N	M1

Carcinoma squamoso, raggruppamento prognostico

Stadio	pT	pN	pM	Grado	Localizzazione
0	Tis	N0	M0	-	Ogni sede
IA	T1a	N0	M0	G1, GX	Ogni sede
IB	T1a	N0	M0	G2-3	Ogni sede
	T1b	N0	M0	Ogni G	
	T2	N0	M0	G1	
IIA	T2	N0	M0	G2-3, GX	Ogni sede
	T3	N0	M0	Ogni G	Inferiore
	T3	N0	M0	G1	Superiore/Medio
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Superiore/Medio
	T3	N0	M0	Ogni G	X
	T3	N0	M0	GX	Ogni sede
	T1	N1	M0	Ogni G	Ogni sede
IIIA	T1	N2	M0	Ogni G	Ogni sede
	T2	N1	M0	Ogni G	Ogni sede
IIIB	T2	N2	M0	Ogni G	Ogni sede
	T3	N1, N2	M0	Ogni G	Ogni sede
	T4a	N0, N1	M0	Ogni G	Ogni sede
IVA	T4a	N2	M0	Ogni G	Ogni sede
	T4b	Ogni N	M0	Ogni G	Ogni sede
	Ogni T	N3	M0	Ogni G	Ogni sede
IVB	Ogni T	Ogni N	M1	Ogni G	Ogni sede

Carcinoma squamoso, stadio post-neoadiuvante (ypTNM)

Stadio	ypT	ypN	M
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	
	T4a	N0	
IVA	T4a	N1-2, NX	M0
	T4b	N0-2	
	Ogni T	N3	
IVB	ogni T	ogni N	M1

Adenocarcinoma, stadio clinico (cTNM)

Stadio	cT	cN	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
	T1-4a	N2	M0
IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Ogni T	N3	M0
IVB	Ogni T	Ogni N	M1

Adenocarcinoma, stadio patologico (pTNM)

Stadio	pT	pN	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0

IIA	T2	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
IVA	T4b	Ogni N	M0
	Ogni T	N3	M0
IVB	Ogni T	ogni N	M1

Adenocarcinoma, raggruppamento prognostico

Stadio	pT	pN	M	Grado
0	Tis	N0	M0	-
IA	T1a	N0	M0	G1, GX
IB	T1a	N0	M0	G2
	T1b	N0	M0	G1, G2, GX
IC	T1a, T1b	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1, 2
IIA	T2	N0	M0	G3, GX
IIB	T1	N1	M0	Ogni G
	T3	N0	M0	Ogni G
IIIA	T1	N2	M0	Ogni G
	T2	N1	M0	Ogni G
IIIB	T2	N2	M0	Ogni G
	T3	N1, 2	M0	Ogni G
	T4a	N0, N1	M0	Ogni G
	T4a	N2	M0	Ogni G
IVA	T4b	Ogni N	M0	Ogni G
	Ogni T	N3	M0	Ogni G
IVB	Ogni T	Ogni N	M1	Ogni G

Adenocarcinoma, stadio post-neoadiuvante (ypTNM)

Stadio	ypT	ypN	M
I	T0	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	
	T4a	N0	
IVA	T4a	N1-2, NX	M0
	T4b	N0-2	
	Ogni T	N3	
IVB	Ogni T	Ogni N	M1

4. Valutazione e supporto nutrizionale

La malnutrizione nei pazienti con tumore dell'esofago è frequente, con una prevalenza che arriva fino all'80% dei casi. La causa principale è la disfagia, a cui si associano le alterazioni metaboliche e infiammatorie legate alla neoplasia, gli effetti collaterali dei trattamenti chemio e radioterapici e gli esiti anatomici e funzionali della chirurgia. È oramai dimostrato come la malnutrizione influenzi negativamente l'aderenza ai trattamenti, la qualità di vita e gli outcome di sopravvivenza.

Le Linee guida raccomandano pertanto di sottoporre tutti i pazienti a screening nutrizionali validati, quali ad esempio il MUST in ambito ambulatoriale e l'NRS 2002 in ambito ospedaliero. Lo screening andrà effettuato al momento della diagnosi, prima della terapia e ad ogni cambio di strategia terapeutica.

In base allo score totalizzato, il paziente potrà continuare solo monitoraggio dello stato nutrizionale mediante ripetizione periodica del test di screening (in caso di MUST e NRS 2002=0) oppure dovrà essere inviato all'équipe specializzata per la valutazione nutrizionale e per definire l'eventuale intervento. Score intermedi (MUST=1 o NRS 2002=1-2) possono individuare i pazienti che possono giovare di un supporto dietistico; score maggiori (MUST=2, NRS 2002 ≥ 3 in ambito medico, NRS 2002 > 5 nel preoperatorio) individuano pazienti che potrebbero aver bisogno di un supporto artificiale e quindi da inviare in breve tempo al medico dietologo.

Come per le altre sedi tumorali, le strategie di approccio comprendono come primo step le modifiche della consistenza e la fortificazione della dieta mediante intervento di *counselling* da parte di dietista/medico specialista con eventuale prescrizione di supplementi nutrizionali orali (*Oral Nutritional Supplement*, ONS). L'utilizzo degli ONS risulta efficace solo qualora gli apporti per os non risultino inferiori al 50% del fabbisogno. Per tale motivo è importante che gli ONS vengano prescritti da personale specializzato (dietista/medico dietologo) dopo una valutazione completa degli apporti per os e dei fabbisogni calorico-proteici.

Qualora gli apporti risultassero inferiori al 50% del fabbisogno per oltre 1 settimana è indicato avviare un intervento di nutrizione artificiale per via enterale o per via parenterale, supplementale o esclusiva. La via enterale va sempre privilegiata rispetto alla parenterale in quanto più fisiologica, maneggevole e sicura. La scelta della via di somministrazione della nutrizione enterale va discussa in ambito multidisciplinare in considerazione della malattia e del programma terapeutico. In particolare, la necessità di un supporto nutrizionale enterale è da valutarsi già nelle fasi iniziali della programmazione di un trattamento integrato chemioradioterapico neoadiuvante $\pm$ chirurgia, per contrastare la riduzione dell'apporto alimentare per os relativo alle tossicità dei trattamenti. A tale fine all'interno della discussione multidisciplinare, durante la pianificazione terapeutica, è sempre importante decidere fin da subito quale supporto nutrizionale debba essere programmato per il singolo paziente. In genere si privilegia la digiunostomia dal momento che il posizionamento di una gastrostomia endoscopica (PEG) o radiologica (RIG) potrebbe non essere possibile o, ancora, potrebbe ostacolare l'intervento chirurgico quando indicato.

Qualora fosse necessario ricorrere alla nutrizione parenterale, è auspicabile mantenere per quanto possibile anche un minimo apporto per os. Nei pazienti gravemente malnutriti si raccomanda di avviare gradualmente il piano di nutrizione per evitare la sindrome da *refeeding*, monitorando periodicamente i valori bioumorali di potassio, magnesio e fosfato, che andranno debitamente corretti, e prescrivendo integrazione con tiamina.

Il posizionamento di uno stent esofageo come palliazione della disfagia permette una rapida ripresa dell'alimentazione per os, anche se con opportune modifiche della dieta, ma andrebbe riservato ai pazienti non suscettibili di trattamento specifico o con prognosi limitata.

In ambito chirurgico la malnutrizione impatta negativamente sugli *outcome* ritardando la guarigione delle ferite e la ripresa dell'alimentazione, favorendo le infezioni e allungando i tempi di ricovero. Per tale motivo le Linee guida ESPEN raccomandano nei pazienti ad alto rischio (NRS >5 o calo

ponderale $>10\%$ o body mass index (BMI) $<18,5 \text{ kg/m}^2$ o valori di albumina <30) di programmare l'intervento chirurgico dopo 7-14 giorni per poter attuare un intervento di nutrizione artificiale. Per i pazienti a rischio basso o intermedio, viene raccomandata un'adeguata integrazione con ONS qualora i fabbisogni non fossero soddisfatti con l'alimentazione naturale. Le formule di immuno-nutrizione dovrebbero essere utilizzate nei pazienti malnutriti candidati ad interventi di chirurgia oncologica maggiore nel peri-operatorio o nel post-operatorio; non vi sono al momento evidenze tali da preferirle nel solo preoperatorio alle formule standard.

Il paziente va rivalutato e va proseguita la presa in carico dall'équipe nutrizionale dopo l'intervento chirurgico per fornire adeguate indicazioni per fronteggiare le difficoltà conseguenti alle modifiche anatomiche ed alle alterazioni funzionali conseguenti all'intervento (ad es. sindrome *dumping*) e monitorare/correggere eventuali carenze nutrizionali iatrogene. Il posizionamento di una digiunostomia, laddove non confezionata in precedenza, dovrebbe essere considerato nei pazienti malnutriti durante l'intervento chirurgico. La nutrizione enterale precoce (entro 24 ore dall'intervento) dovrebbe infatti essere avviata qualora si preveda che entro 7 gg non si riesca a riprendere l'alimentazione per os o se gli apporti risultassero comunque $<50\%$ del fabbisogno.

Anche nei pazienti con tumore dell'esofago avanzato non più suscettibile di trattamento specifico, vanno applicate le raccomandazioni generali indicate per i pazienti oncologici candidati a terapie palliative. In questi casi andrà effettuata un'attenta valutazione della prognosi. Qualora non fosse possibile posizionare uno stent per palliare la disfagia e la prognosi fosse comunque superiore a 1-2 mesi, un intervento di nutrizione artificiale andrà considerato, discusso in ambito multidisciplinare e condiviso con il paziente ed i familiari, soppesando l'impatto che questo può avere sulla qualità di vita e sull'impatto della gestione domiciliare del supporto nutrizionale stesso (61-63).

5. Trattamento dello stadio iniziale e localmente avanzato operabile

5.1 Trattamento endoscopico (stadio cT1N0 M0)

I tumori esofagei in fase precoce costituiscono una quota minoritaria delle neoplasie esofagee, rappresentando circa il 20% a livello globale (64), con percentuali inferiori in Europa a causa dell'assenza di programmi di screening. Per tumore precoce si intende una neoplasia classificata come T1 in assenza di localizzazione a distanza, che può essere confinata alla mucosa (T1m) oppure estendersi alla sottomucosa. In assenza di riferimenti anatomici, l'invasione della sottomucosa viene suddivisa in base alla profondità in terzo superiore (sm1), terzo medio (sm2) e terzo inferiore (sm3) (65). Questa classificazione è di fondamentale importanza nella definizione delle strategie terapeutiche, in quanto strettamente correlata alla probabilità di metastasi linfonodale. La prognosi dei tumori esofagei in fase precoce è favorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che possono superare il 90%. Storicamente, il trattamento standard delle lesioni precoci era rappresentato dall'esofagectomia. Tuttavia, la strategia chirurgica resettiva è gravata da elevati tassi di morbidità e mortalità. Il registro EsoData (66) riporta un'incidenza di complicanze post-operatorie pari a circa il 60%, di cui il 17% costituito da eventi avversi di grado superiore a IIIb secondo la classificazione di Clavien-Dindo, con una mortalità a 90 giorni pari al 4,5%. Nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della loro standardizzazione, un intervento così invasivo, associato a elevati tassi di complicanze, applicato a neoplasie con estensione limitata e prive di localizzazioni linfonodali appare verosimilmente un sovra-trattamento.

Con lo sviluppo delle tecniche di resezione endoscopica, e in particolare con l'affermazione della dissezione endoscopica sottomucosa (ESD), alcune neoplasie esofagee sono state trattate con approcci organ-preserving mediante dissezione endoscopica, ottenendo eccellenti risultati sia in termini di riduzione delle complicanze post-operatorie sia di efficacia nel trattamento della malattia. Una recente metanalisi che confronta la resezione endoscopica con il trattamento chirurgico ha evidenziato come l'approccio endoscopico sia associato a tassi di complicanze significativamente

inferiori (relative risk 0,46; IC95% 0,33-0,64) e a una mortalità per procedura più bassa (relative risk 0,27; IC95% 0,10-0,73) rispetto alla chirurgia (64). Gli autori hanno tuttavia evidenziato come la sopravvivenza a lungo termine risulti maggiormente garantita dall'approccio chirurgico (HR 1,21; IC95% 1,02-1,43), dato sostenuto da un più basso tasso di resezioni R0 e da una maggiore percentuale di recidiva di malattia osservata nei pazienti trattati mediante resezione endoscopica. L'effetto detrimentalmente associato all'approccio endoscopico potrebbe essere spiegato da una non adeguata stratificazione del rischio di metastasi linfonodali nelle neoplasie trattate: la percentuale di metastasi linfonodali nelle neoplasie esofagee precoci presenta un range molto ampio, dallo 0% al 67%, a seconda delle diverse casistiche (67-68). Tuttavia, il rischio di metastasi linfonodale in presenza di un tumore precoce varia sensibilmente in relazione a specifiche caratteristiche istologiche e alla profondità di invasione della parete. I limiti della dissezione endoscopica risiedono nella scarsa affidabilità nel prevedere la diffusione della malattia ai linfonodi. In particolare, si evidenzia una significativa differenza sia tra adenocarcinomi e carcinomi squamosi, sia tra tumori limitati alla sola mucosa e quelli che invadono la sottomucosa.

Nei pazienti con carcinoma dell'esofago in stadio cT1N0M0, candidati a resezione endoscopica, informazioni su sede della lesione ed aspetto endoscopico della lesione dovrebbero essere incluse nel contesto del referto endoscopico. Anche informazioni su precedenti esami diagnostici su biopsie endoscopiche dovrebbero essere comunicate, quando non eseguite nello stesso centro e quindi consultabili direttamente dall'anatomo-patologo (32).

Quesito 4. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago in stadio clinico T1a-b l'utilizzo della resezione endoscopica può essere considerato in alternativa alla chirurgia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel carcinoma squamoso dell'esofago la scelta tra un trattamento endoscopico e uno chirurgico dipende in gran parte dal rischio relativo di sviluppare metastasi linfonodali o di presentare metastasi linfonodali già all'esordio. Tuttavia, le caratteristiche istopatologiche che correlano con un aumentato rischio di metastasi linfonodali rimangono ancora oggetto di dibattito. Numerosi studi presenti in letteratura hanno affrontato questa tematica e, negli ultimi anni, sono state pubblicate diverse revisioni sistematiche e metanalisi che cercano di chiarire questi aspetti.

Tuttavia, la variabilità dei dati riportati nelle diverse casistiche rende particolarmente complesso ottenere informazioni affidabili e uniformi sulle strategie terapeutiche da adottare.

Alcuni studi condotti su pazienti sottoposti a esofagectomia per carcinoma squamoso dell'esofago hanno riportato tassi variabili di metastasi linfonodali in relazione alla profondità dell'invasione tumorale. I tumori limitati alla lamina propria (LPM) presentano un rischio di metastasi linfonodali compreso tra 0% e 3,7%. L'invasione della muscularis mucosae (MM) è associata a un incremento significativo del rischio, con tassi riportati tra il 5,3% e il 30,8%. L'infiltrazione dello strato superficiale della sottomucosa (sm1) può comportare un rischio ancora maggiore, fino al 40% (69).

Queste considerazioni evidenziano come, nei carcinomi squamosi esofagei T1b (sebbene superficiali), la dissezione endoscopica non possa essere considerata oncologicamente adeguata.

L'ampia variabilità nei tassi di metastasi linfonodali associati ai tumori che invadono la muscularis mucosae (MM) (T1m3) rende difficile stabilire indicazioni terapeutiche chiare e condivise.

Una metanalisi pubblicata nel 2020 sulla rivista *Diseases of the Esophagus* ha identificato come associate a un basso rischio di metastasi linfonodali le lesioni di dimensioni inferiori a 2 cm, confinate alla sola mucosa, ben differenziate e prive di evidenza di invasione vascolo-linfatica (70). Gli autori non riportano informazioni relative a un'analisi separata delle lesioni T1 in base al grado di profondità dell'invasione. Tuttavia, nella metanalisi condotta da Jiang et al., è stato evidenziato un rischio significativamente maggiore di metastasi linfonodali nei tumori con invasione della sottomucosa

superficiale (sm1) rispetto a quelli limitati alla muscularis mucosae (MM), con un rischio relativo (RR) pari a 1,71 (IC95% 1,32-2,21; $p < 0,001$) (69).

Tuttavia, un recente studio monocentrico ha evidenziato come la dissezione endoscopica sottomucosa possa rappresentare una strategia terapeutica fattibile nei pazienti affetti da carcinoma squamoso esofageo submucoso di piccole dimensioni (≤ 2 cm), clinicamente N0, con bassa profondità di invasione (sm1) e grado di differenziazione elevato in assenza di invasione vascolo-linfatica (Y e B). In questo sottogruppo di pazienti non sono state evidenziate recidive di malattia.

In conclusione, pazienti che presentano un tumore squamoso dell'esofago T1a (m1-m2) ben differenziato, senza invasione vascolo-linfatica, la resezione endoscopica è da considerare una valida opzione terapeutica.

Per le lesioni di piccole dimensioni (≤ 2 cm) con invasione della muscularis mucosae (m3)/sm1 è opportuno considerare l'aumentato rischio di metastasi linfonodali e valutare attentamente l'opportunità di adottare strategie terapeutiche aggiuntive. Tale decisione dovrebbe basarsi sulla presenza di altri fattori istopatologici di rischio (lesioni scarsamente differenziate, invasione vascolo-linfatica) nonché sulle condizioni cliniche generali del paziente.

Limiti: Gli studi disponibili sono per lo più retrospettivi e monocentrici, con piccoli numeri nei sottogruppi a basso rischio. Esistono eterogeneità nella classificazione della profondità tumorale (T1a vs T1b, MM vs sm1), nel grado di differenziazione e nella valutazione dell'invasione vascolo-linfatica. Inoltre, i follow-up sono spesso insufficienti per valutare le recidive a lungo termine.

Bilancio rischio/beneficio: La resezione endoscopica offre morbidità e mortalità inferiori rispetto alla chirurgia e può essere considerata sicura ed efficace nei tumori T1a, ben differenziati, ≤ 2 cm, senza invasione vascolo-linfatica. Tuttavia, per lesioni con caratteristiche di rischio maggiore la chirurgia resta l'approccio standard.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago limitato alla mucosa pT1a/m1-m2, ben differenziato, senza invasione vascolo-linfatica il panel suggerisce di effettuare la resezione endoscopica. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago pT1a/m3 o pT1b/sm1 di dimensioni ≤ 2 cm, il panel suggerisce la resezione endoscopica in assenza di altri fattori di rischio istopatologici (lesione scarsamente differenziata, invasione vascolo-linfatica) e la scelta terapeutica deve essere individualizzata sul singolo paziente, ad esempio nel paziente unfit o che rifiuta la chirurgia (68)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 5. Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago in stadio clinico T1a-b l'utilizzo della resezione endoscopica può essere considerato in alternativa alla chirurgia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La scelta della strategia terapeutica resettiva è strettamente influenzata dal rischio che la lesione presenti una diffusione linfonodale. Come precedentemente accennato, non tutti i tumori classificati come precoci mostrano il medesimo rischio di coinvolgimento linfonodale. Una recente metanalisi pubblicata nel 2024 (67) ha indagato i fattori associati alla presenza di metastasi linfonodali negli adenocarcinomi dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica.

Nella metanalisi si evidenzia in maniera significativa una netta differenza nell'incidenza di metastasi linfonodali tra i tumori T1a, che presentano un tasso di metastasi pari al 4,2%, e i tumori T1b, con un tasso del 23,2%. Tale osservazione rende evidente come il rischio associato al trattamento mediante dissezione endoscopica nei tumori T1a possa essere considerato accettabile. Nelle neoplasie T1b al contrario il rischio è decisamente elevato. Tuttavia, il comportamento biologico aggressivo non è uniforme tra tutte le lesioni, variando in base a ulteriori caratteristiche istopatologiche. Un primo

criterio valutativo fondamentale è rappresentato dalla profondità di invasione della sottomucosa. Nella metanalisi, la percentuale di metastasi linfonodali risulta pari al 16,3% nei tumori sm1, al 16,2% nei tumori sm2 e al 29,4% nei tumori sm3. L'elevato tasso di metastatizzazione linfonodale associato alle lesioni sm3 le rende non candidabili a trattamento endoscopico. Sebbene la metanalisi riporti una percentuale elevata di metastasi anche nelle lesioni sm1 – che per alcuni autori sarebbero invece suscettibili di resezione endoscopica – questa discrepanza è attribuibile all'impossibilità di condurre una sottoanalisi basata su ulteriori parametri istopatologici favorevoli. In particolare, nelle lesioni T1b-sm1 caratterizzate da pattern istologico favorevole (buona o moderata differenziazione [G1-G2], assenza di invasione linfatica [L0] e vascolare [V0]), il rischio di metastasi linfonodali è ridotto (circa 2% in alcune casistiche) (71), valore inferiore alla mortalità operatoria associata all'esofagectomia (66). Pertanto, in questi casi, un approccio endoscopico può essere considerato una strategia terapeutica da tenere in considerazione.

In uno studio multicentrico giapponese condotto su lesioni esofagee precoci stadiate T1a-b, l'analisi multivariata ha identificato il coinvolgimento linfovaskolare, la presenza di una componente scarsamente differenziata e una dimensione della lesione ≥ 30 mm come fattori di rischio indipendenti per la presenza di metastasi, prevalentemente linfonodali. Tali evidenze si confermavano valide anche per lesioni limitate alla muscularis mucosae. Nelle lesioni stadiate T1b-sm1 prive di ulteriori fattori di rischio, non sono state rilevate metastasi (0%) (72).

È evidente, dalle osservazioni fin qui riportate, che alcuni criteri – come il grado di differenziazione del tumore o le sue dimensioni e la presenza di ulcera (che correla maggiormente con l'invasione della sottomucosa) – possono essere valutati già nella fase preoperatoria e quindi contribuire alla decisione di intraprendere un trattamento mediante resezione endoscopica. Altri parametri, invece, possono essere analizzati solo successivamente, sul pezzo endoscopico asportato. Risulta pertanto fondamentale una rivalutazione completa del campione operatorio, con un'attenta analisi dei criteri

istopatologici sopra menzionati, al fine di confermare l'adeguatezza del trattamento scelto e di identificare eventuali fattori di rischio che possano rendere necessario un trattamento aggiuntivo.

Limiti: Gli studi disponibili sono prevalentemente retrospettivi o basati su database multicentrici con eterogeneità nei criteri di selezione delle lesioni T1a e T1b. Inoltre, la maggior parte dei dati proviene da popolazioni asiatiche, con possibile limitata generalizzabilità ad altre popolazioni.

Bilancio beneficio/danno: La resezione endoscopica rappresenta una strategia sicura e a bassa morbidità per tumori T1a o T1b-sm1 selezionati con caratteristiche istologiche favorevoli (G1-G2, assenza di invasione linfatica o vascolare, dimensioni <30 mm). Il rischio di metastasi linfonodali in questi casi è inferiore alla mortalità chirurgica, rendendo il trattamento endoscopico un'alternativa valida alla chirurgia. Per lesioni T1b con fattori di rischio sfavorevoli, l'approccio endoscopico risulta invece inadeguato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago pT1a o pT1b/sm1, ben differenziato, <30 mm, senza invasione vascolo-linfatica, il panel suggerisce di effettuare la resezione endoscopica dopo discussione multidisciplinare (69, 71)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 6. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica, l'utilizzo della resezione mucosale endoscopica (EMR) può essere considerato un'opzione equivalente alla dissezione submucosale endoscopica (ESD)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel carcinoma squamoso la tecnica ESD riveste un ruolo preminente rispetto alla EMR in termini di qualità del trattamento oncologico, senza determinare un aumento delle complicanze perioperatorie.

Questi dati sono chiaramente evidenziati da una metanalisi specificamente dedicata ai tumori squamosi (73).

Non è possibile individuare un chiaro cut-off dimensionale in letteratura che consenta di differenziare la scelta tra EMR ed ESD. Una vecchia metanalisi (74) sul trattamento endoscopico delle lesioni del tratto gastrointestinale evidenzia un tasso più elevato di resezioni en bloc e di resezioni R0 ottenuto mediante l'utilizzo della tecnica ESD nei tumori esofagei, indipendentemente dalle dimensioni della lesione.

Nelle Linee guida ASGE, il panel di esperti suggerisce un cut-off di 15 mm, al di sotto del quale l'EMR può essere considerata un'opzione terapeutica. Tuttavia, gli autori specificano che tale cut-off non deve essere interpretato in maniera assoluta (75).

Limiti: Gli studi a supporto della superiorità della ESD sulla EMR sono principalmente retrospettivi e metanalisi di studi osservazionali, con eterogeneità nelle dimensioni delle lesioni, nei criteri di selezione dei pazienti e nelle competenze degli operatori. La definizione di cut-off dimensionale per scegliere EMR o ESD non è uniforme e i dati più recenti sono limitati, riducendo la generalizzabilità delle raccomandazioni.

Bilancio rischio/beneficio: L'ESD consente una resezione en bloc e R0 significativamente più frequente rispetto alla EMR, migliorando il controllo oncologico senza aumento significativo di complicanze perioperatorie.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica, il panel suggerisce di non utilizzare la EMR rispetto alla ESD. Può essere presa in considerazione nel caso di lesioni <15 mm se la resezione en bloc può essere garantita (72-73)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 7. Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica, l'utilizzo della resezione mucosale endoscopica (EMR) può essere considerato un'opzione equivalente alla dissezione submucosale endoscopica (ESD)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La resezione endoscopica dell'adenocarcinoma precoce dell'esofago e della giunzione gastroesofagea richiede un'attenta valutazione preoperatoria. I parametri fondamentali su cui basare la scelta terapeutica sono: la dimensione della lesione, la presenza di ulcera e il grado di differenziazione all'esame istologico della biopsia.

Tuttavia, per giudicare oncologicamente adeguata la dissezione endoscopica, è indispensabile considerare ulteriori parametri istologici sull'intero pezzo asportato. Come già evidenziato, la profondità dell'infiltrazione tumorale e la presenza di invasione vascolo-linfatica rappresentano due criteri istopatologici essenziali per valutarne la radicalità e la potenziale curatività.

A questi si aggiunge la valutazione dei margini di resezione – sia profondi che laterali – per determinare il carattere radicale dell'intervento (R0 vs R1). Per ottenere informazioni affidabili, è imprescindibile che l'integrità del pezzo anatomico venga preservata durante l'asportazione e la successiva preparazione istologica.

L'utilizzo della tecnica EMR presenta il vantaggio di una relativa facilità esecutiva, con bassi tassi di complicanze post-procedurali, ed è disponibile nella maggior parte dei centri di endoscopia. Tuttavia, per lesioni di dimensioni superiori ai 2 cm, la tecnica mostra dei limiti legati all'impossibilità di effettuare una resezione en bloc, rendendo necessario il ricorso a una resezione piecemeal.

Al contrario, la tecnica di ESD è gravata da una complessità tecnica elevata e necessita di una lunga curva di apprendimento. Il vantaggio, tuttavia, è quello di poter ottenere dei pezzi anatomici di ampie dimensioni, con elevate percentuali di resezioni en bloc.

La maggiore complessità tecnica dell'ESD potrebbe potenzialmente associarsi a un profilo di rischio più elevato. Tuttavia, tale ipotesi non sembra essere confermata dai dati presenti in letteratura, dove le percentuali di sanguinamento, di perforazione e stenosi risultano sostanzialmente sovrapponibili tra le due metodiche (76-78). I tempi di procedura rimangono significativamente più lunghi con tecniche di ESD.

Una recente metanalisi, eminentemente eseguita su studi di coorte (un unico studio randomizzato presente in letteratura), evidenzia come i tassi di resezione en bloc (OR 31,53; IC95% 10,02-99,19; $p < 0,01$), resezione R0 (OR 5,92; IC95% 2,75-12,77; $p < 0,01$) e resezione curativa (definita come resezione en bloc e R0, sia per margine profondo che per margine laterale, per lesione ben o moderatamente differenziata, e senza invasione linfovaskolare né invasione submucosa profonda [$>500 \mu\text{m}$]) (OR 3,49; IC95% 0,86-14,14; $p=0,080$) siano risultati superiori con la tecnica ESD rispetto alla tecnica EMR. Come sottolineano gli autori, i risultati riflettono i limiti intrinseci della EMR, che non consente una resezione en bloc per lesioni di dimensioni superiori a 2 cm. Inoltre, le tecniche di resezione mucosale consentono la rimozione della sola lesione visibile, senza garantire margini di sicurezza più ampi che potrebbero includere aree di displasia adiacenti, particolarmente rilevanti in un contesto di esofago di Barrett (77). Inoltre, in caso di invasione della sottomucosa, la sola ESD può garantire la corretta valutazione istopatologica del coinvolgimento dei soli strati superficiali (sm1).

Una più efficace exeresi della lesione può condurre ad una diminuzione del rischio di recidive locali, con un trend che a favore della dissezione sottomucosa (OR 0,35; IC95% 0,11-1,04; $p=0,058$) (77).

Valutando separatamente il diametro della lesione, emerge come le lesioni di piccole dimensioni, inferiori a 1 cm, possano essere adeguatamente trattate mediante tecniche EMR. Il divario tra le due metodiche diventa evidente in presenza di lesioni superiori ai 2 cm. Per quanto riguarda le lesioni di dimensioni intermedie (tra 1 e 2 cm), i dati disponibili in letteratura riportano una maggiore

percentuale di resezione en bloc con l'utilizzo della dissezione sottomucosa, senza tuttavia un impatto significativo sul tasso di recidive locali (76).

Limiti: Le evidenze sono basate prevalentemente su studi di coorte osservazionali, con un solo studio randomizzato disponibile. Gli studi sono eterogenei per dimensione delle lesioni, criteri istologici e competenza operatoria.

Bilancio rischio/beneficio: La ESD consente resezioni en bloc e R0 più frequenti, migliorando la valutazione istopatologica completa e riducendo il rischio di recidive locali, senza aumento significativo di complicanze rispetto all'EMR. L'EMR resta adeguata per lesioni molto piccole (<1-2 cm) e in contesti con limitata esperienza endoscopica, offrendo un profilo di sicurezza leggermente più semplice ma un potenziale minor controllo oncologico per lesioni più grandi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica il panel suggerisce che le tecniche di EMR possono essere considerate equivalenti alle tecniche di ESD per lesioni di dimensioni inferiori a 10 mm (74-75)	Condizionata né a favore né contro
Moderata	Per lesioni comprese tra 10 e 20 mm senza sospetto di invasione sottomucosa, il panel suggerisce l'utilizzo di EMR, sebbene l'efficacia possa essere potenzialmente inferiore all'ESD in termini di resezione en bloc (74-75)	Condizionata a favore
Moderata	Per lesioni di dimensioni superiori a 20 mm e in caso di sospetto di invasione della sottomucosa, il panel suggerisce di utilizzare la tecnica di ESD (74-75)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nei pazienti con carcinoma esofageo, entrambe le istologie, in **stadio clinico T1a-b, dopo resezione endoscopica giudicata non radicale (R1)** in base ai criteri istologici, il principale fattore che guida le scelte terapeutiche è rappresentato dal rischio di metastasi linfonodali. Questo deve essere bilanciato con i rischi di morbi-mortalità di eventuali ulteriori trattamenti; pertanto, ogni caso deve essere discusso in sede multidisciplinare in centro di riferimento per la patologia.

Nei pazienti con resezione en bloc R0 di un *carcinoma squamoso* ben differenziato T1a senza invasione linfovaskolare il rischio di coinvolgimento linfonodale è inferiore al 5% (79-81). Questi pazienti possono essere indirizzati a stretto monitoraggio endoscopico e radiologico. In caso di tumori più avanzati (sm, neoplasia scarsamente differenziata, invasione linfovaskolare, margine profondo positivo), ulteriori trattamenti sono consigliati per il rischio, compreso tra il 30 e il 50% (79, 82), di metastasi linfonodali, previa valutazione dello status del paziente. I possibili approcci terapeutici sono rappresentati dalla chirurgia con linfadenectomia e dalla chemioradioterapia. Non esistono dati di confronto tra queste due strategie in questo sottogruppo di pazienti.

In caso di margine laterale positivo (R1) e assenza di altri criteri di rischio, la stretta sorveglianza endoscopica o un nuovo trattamento endoscopico possono essere proposti al paziente. Questa indicazione è basata sui risultati di consensus di esperti ma non esistono al momento dati di studi a supporto.

Una resezione en bloc R0 di una lesione di un adenocarcinoma m1-3 o sm1 ben differenziata e senza invasione linfovaskolare è potenzialmente curativa, con rischio di coinvolgimento inferiore al 3% (67, 72, 83). Una recente metanalisi condotta dalla Japan Gastroenterological Endoscopy Society ha dimostrato che, per pazienti con adenocarcinoma pT1a o pT1b/sm1 senza altri fattori di rischio, la sopravvivenza malattia-specifica a 5 anni è del 95-98% in caso di esofagectomia (84-86) e del 96-100% dopo resezione endoscopica (87-89). L'indicazione è pertanto a sorveglianza endoscopica. In caso di lesioni sm2, neoplasie scarsamente differenziate, invasione linfovaskolare o margine profondo positivo la chirurgia è raccomandata dato l'elevato rischio, superiore al 20%, di metastasi linfonodali (67, 83) previa valutazione dello status generale del paziente.

Esistono pochi dati sul rischio di recidiva in caso di margine laterale positivo (R1) e assenza di altri criteri di rischio. Al momento sia la stretta sorveglianza endoscopica sia un nuovo trattamento

endoscopico possono essere proposti al paziente. Questa indicazione è basata sui risultati di consensus di esperti ma non esistono al momento dati di studi a supporto.

Quesito 8. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago T1b non suscettibili di trattamento endoscopico, un trattamento chemioradioterapico esclusivo è raccomandabile in alternativa alla chirurgia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Attualmente, per i tumori esofagei in stadio precoce (Tis, T1aN0) è riconosciuto il ruolo del trattamento endoscopico. Per T1b clinicamente sospetto la resezione endoscopica consente la rimozione completa del tumore primario, fornisce una potenziale resezione curativa ed è attualmente considerata una strategia di trattamento. La successiva classificazione in base all'invasione della sottomucosa consente la valutazione per eventuali ulteriori terapie.

Il carcinoma squamocellulare esofageo T1bN0M0 può infatti essere sottoclassificato in sm1 (invasione sottomucosa entro 200 µm) e sm2/sm3 (invasione sottomucosa >200 µm). Evidenze sostanziali hanno dimostrato differenze tra T1b-SM1 e T1b-SM2/SM3 in termini di metastasi linfonodali, prognosi e modalità di trattamento, dove T1b-SM1 ESCC ha un rischio di metastasi linfonodali significativamente inferiore rispetto al T1b-SM2/SM3 (11%, 30% e 61% rispettivamente per SM1, SM2 e SM3) (90).

Un ampio studio giapponese prospettico comparativo non randomizzato che ha coinvolto un totale di 368 pazienti ha confrontato la chemioradioterapia esclusiva (CRT) con la chirurgia nel trattamento di pazienti con carcinoma squamocellulare esofageo T1bN0M02. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale. I pazienti sono stati sottoposti a esofagectomia (209 pazienti) o CRT (159 pazienti) alla dose totale di 60 Gy, 2 Gy frazione in associazione a cisplatino 70 mg/m², giorni 1-29, e 5-fluorouracile, 700 mg/m² in infusione continua, giorni 1-4 e 29-32. La sopravvivenza globale a 5

anni è stata dell'86,5% nel braccio chirurgico e dell'85,5% nel braccio CRT (Hazard Ratio rettificato 1,05; IC95% 0,67-1,64 [$<1,78$]). Il tasso di risposta completa nel braccio CRT è stato dell'87,3% (IC95% 81,1-92,1). Le recidive si sono verificate in 32 pazienti (15,3%) nel braccio chirurgico e 48 pazienti (30,2%) nel braccio CRT. Il tasso di sopravvivenza libera da esofagectomia a 5 anni dei pazienti trattati con CRT è stato dell'80,4%.

Il tasso di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stato dell'81,7% nel braccio chirurgico e del 71,6% nel braccio CRT (Hazard Ratio rettificato 1,478; IC95% 1,010-2,162). La recidiva regionale è stata osservata maggiormente nel braccio CRT (33/48; 68,8%) rispetto al braccio chirurgico (17/32; 53,1%). Questo potrebbe essere dovuto ad una discrepanza tra la rilevazione clinica e patologica dello stato linfonodale e al fatto che il campo di trattamento CRT prevedeva solo la malattia primaria e non i linfonodi locoregionali, che potrebbero invece essere inclusi.

La valutazione degli eventi avversi è stata condotta per 207 pazienti nel braccio chirurgico e 158 pazienti nel braccio CRT. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento sono stati riportati in 2 pazienti (1,0%) nel braccio operatorio e nello 0% dei pazienti nel braccio CRT. Un paziente è morto a causa di polmonite a 29 giorni dall'intervento chirurgico e 1 paziente è deceduto a causa alla sepsi causata da una fistola anastomotica 9 giorni dopo chirurgia. I tassi di mortalità specifici cumulativi a 3 e 5 anni sono stati del 3,4% e dell'8,2% nel braccio chirurgico e del 6,3% e 10,1% nel ramo CRT, rispettivamente (HR rettificato 0,844; IC95% 0,413-1,724).

Alla luce dei risultati gli autori concludevano che la CRT si dimostrava non inferiore in termini di sopravvivenza a 5 anni e tossicità rispetto all'esofagectomia nei pazienti con carcinoma squamocellulare esofageo T1bN0M0 (91). Al contrario, in una serie statunitense di più di 1500 pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago in stadio cT1N0M0, confrontati con propensity-score matching, viene riportata una sopravvivenza a 5 anni significativamente inferiore per la CRT (32%) rispetto alla chirurgia (59%) (66). La scelta deve essere quindi individualizzata, anche tenendo conto dei diversi tassi di complicanze dei due approcci.

Limiti: Nonostante lo studio giapponese nasca con un disegno che prevedeva la randomizzazione, il lento reclutamento ne ha determinato la modifica e l'assegnazione al braccio di trattamento è avvenuta secondo la preferenza del paziente e non per randomizzazione, determinando una non omogeneità nei due gruppi e fattori confondenti per il confronto.

Bilancio beneficio/danno: Non è al momento disponibile un confronto diretto tra chemioradioterapia esclusiva e chirurgia (esofagectomia) nei pazienti con carcinoma squamocellulare esofageo T1bN0M0. La chemioradioterapia esclusiva potrebbe essere considerata nei pazienti non suscettibili di trattamento chirurgico e/o endoscopico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago T1b non suscettibili di trattamento endoscopico e non candidabili ad intervento chirurgico, il panel suggerisce di effettuare la chemioradioterapia esclusiva (88-89)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2 Trattamento chemioterapico e radioterapico neoadiuvante (stadio cT2-4a o N1-3 M0): carcinoma squamoso

Quesito 9. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cT2N0, un trattamento chemioradioterapico preoperatorio è raccomandato rispetto alla chirurgia upfront?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti in stadio cT2N0 esiste controversia riguardo alla necessità di un trattamento preoperatorio, poiché studi randomizzati hanno incluso un basso numero di pazienti da questa popolazione (92-94) e studi retrospettivi hanno riportato risultati contrastanti (95-96). I risultati dello studio randomizzato francese di fase III FFCO 9901 (97), dopo follow-up di 5,7 anni, non hanno confermato la superiorità della CRT (sopravvivenza a 3 anni: chirurgia 44% vs CRT neoadiuvante

41%), riportando un incremento significativo di mortalità post-operatoria nel braccio di CRT preoperatoria (cisplatino, fluorouracile) (7,1% vs 1,1%, $p=0,054$); tuttavia, la coorte di pazienti era eterogenea e comprendeva tumori cT1-T3; pertanto, l'effetto sul sottogruppo cT2N0 non è noto.

Una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 10 studi retrospettivi di coorte per un totale di 5265 pazienti in stadio T2N0 è stata eseguita per confrontare la terapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia riguardo a sopravvivenza globale, tasso di recidiva, mortalità post-operatoria, deiscenza anastomotica e tasso di resezione R0 (98). La terapia neoadiuvante non è risultata essere associata a migliori risultati, mentre risultava essere associata ad un rischio più elevato di resezione con margini positivi (differenza di rischio 0.04; IC95% 0,02-0,06).

Al contrario, l'uso della terapia neoadiuvante è risultata essere associata a migliori tassi di resezione completa rispetto alla chirurgia upfront (rapporto di rischio 0,67; IC95% da 0,55 a 0,81; $p < 0,001$) in una successiva revisione sistematica su 9 studi retrospettivi di coorte (6 dei quali inclusi nella precedente metanalisi) per un totale di 5433 pazienti (99). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni, mortalità e complicanze perioperatorie. L'invasione linfovaskolare e le dimensioni del tumore sono risultate essere associate a sottostadiazione clinica e i pazienti con queste caratteristiche potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento neoadiuvante.

Infine, un recente studio retrospettivo italiano su una popolazione di 229 pazienti ha riportato una sopravvivenza a 5 anni del 34,2% nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto al 55,7% nei pazienti sottoposti a CRT neoadiuvante ($p=0,0088$), e una sopravvivenza libera da malattia significativamente più alta nel gruppo CRT ($p=0,01$), in assenza di differenze significative in termini di morbidità e mortalità (100). Una lunghezza del tumore superiore o uguale a 3 cm è risultata essere un fattore predittore indipendente di metastasi linfonodali nel carcinoma squamocellulare ($p=0,03$), così come l'invasione linfovaskolare nell'adenocarcinoma ($p=0,01$). Lo studio sottolinea, infine, che nel gruppo dei pazienti sottoposti a chirurgia il 63,4% risultava sottostadiato e il 48,7% mostrava un

coinvolgimento linfonodale inaspettato, evidenziando il beneficio del trattamento integrato neoadiuvante in questo setting di pazienti.

Limiti: Entrambe le metanalisi hanno incluso solo studi di coorte retrospettivi, alcuni dei quali ad ulteriore elevato rischio di bias per le piccole dimensioni del campione e la stadiazione clinica non accurata.

Bilancio beneficio/danno: La terapia neoadiuvante per il carcinoma esofageo T2N0 non sembra migliorare o ridurre la sopravvivenza; tuttavia, non sembra nemmeno provocare una maggiore mortalità perioperatoria o complicanze. Attualmente non ci sono prove sufficienti per formulare raccomandazioni definitive riguardo all'uso del trattamento preoperatorio nei tumori cT2N0. La terapia neoadiuvante può essere considerata in sottogruppi di pazienti ad alto rischio di sottostadiazione clinica sulla base di alcuni fattori prognostici quali le dimensioni, l'invasione linfovaskolare, l'istologia di alto grado, la malattia circonferenziale. Ogni caso dovrebbe essere discusso dal team multidisciplinare con un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cT2N0, il panel suggerisce di effettuare un trattamento chemioradioterapico preoperatorio in sottogruppi di pazienti ad alto rischio di sottostadiazione clinica sulla base di alcuni fattori prognostici quali le dimensioni, l'invasione linfovaskolare, l'istologia di alto grado, la malattia circonferenziale (99-100). Ogni caso dovrebbe essere discusso dal team multidisciplinare con un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 10. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato (cT2-4 e/o cN1-3 M0), un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante è raccomandato rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il ruolo della chemioradioterapia neoadiuvante nel carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato è stato valutato in diversi studi di fase II-III. Sebbene vi sia alta disomogeneità in termini di popolazione inclusa, di backbone chemioterapico e di trattamento radioterapico, da questi studi emerge complessivamente come la chemioradioterapia neoadiuvante, rispetto alla chirurgia upfront, sia associata a incremento di OS, DFS e risposte patologiche complete. I risultati dei principali studi clinici che rispondono a questo quesito sono riassunti nella recente network metanalisi di Jin et al. (101). La metanalisi ha considerato 30 studi randomizzati per un totale di 4866 pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago. Di questi, 13 studi confrontavano la chemioradioterapia neoadiuvante con la sola chirurgia. I risultati della metanalisi hanno mostrato un significativo vantaggio dalla chemioradioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia sia in termini di OS (HR 0,75; IC95% 0,65-0,86) che di DFS (HR 0,65; IC95% 0,53-0,78). In aggiunta, la chemioradioterapia neoadiuvante è risultata essere associata ad incremento del tasso di resezioni R0 (0,25; IC95% 0,07-0,86) seppur con una moderata tendenza ad un maggior tasso di morbidità post-operatoria e mortalità a 30 giorni (RR 1,27 [IC95% 0,8-2,01]; RR 1,59 [IC95% 0,7-3,22]). È da segnalare, tuttavia, che il recente miglioramento delle tecniche radioterapiche e chirurgiche è associato ad un miglioramento degli outcome oncologici e ad una riduzione delle complicanze. Tra gli studi inclusi nella metanalisi, lo studio multicentrico di fase III CROSS ha valutato la combinazione di carboplatino-paclitaxel settimanale e radioterapia (41,4 Gy in 23 frazioni) a scopo neoadiuvante seguita da chirurgia. La chemioradioterapia neoadiuvante ha dimostrato un vantaggio rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza globale (48,6 vs 24,0 mesi nell'intera popolazione; HR 0,68 [IC95% 0,53-0,88];

$p=0,003$), sopravvivenza libera da malattia, tasso di resezioni R0 (92% vs 69%; $p < 0,001$) e risposta patologica completa. I pazienti con istologia squamosa rappresentavano circa il 23% della popolazione oggetto di studio; il vantaggio in sopravvivenza dalla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia nei confronti della chirurgia da sola era particolarmente evidente in questo sottogruppo di pazienti (81,6 vs 21,1 mesi; HR 0,48 [IC95% 0,28-0,83]; $p=0,008$). Lo studio ha mostrato, inoltre, tassi di complicanze post-operatorie e mortalità a 30 giorni simili tra i due bracci di trattamento (94, 102). Si specifica che nel carcinoma squamoso, i tassi di risposta patologica completa dopo CRT neoadiuvante risultano elevati ($\approx 49\%$ secondo lo studio CROSS [94]); ciò può avere implicazioni nella discussione multidisciplinare e, in contesti selezionati, nella valutazione di sorveglianza attiva, come verrà discusso successivamente.

Limiti: Elevata eterogeneità degli studi clinici sia per popolazione inclusa, sia per modalità e tipologia di trattamento.

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del bilancio beneficio/danno è a favore della chemioradioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia upfront.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato (cT2-4a e/o cN1-3 M0), il panel raccomanda di effettuare un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante rispetto alla chirurgia upfront (100-102)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 11. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato è indicato effettuare una chemioterapia di induzione al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Per rispondere alla domanda posta nel quesito, dalla revisione sistematica è stato selezionato uno studio retrospettivo monocentrico (103) che ha confrontato, in una popolazione di 95 pazienti dei quali solo 18 con istologia squamosa e nel 90% localizzate all'esofago inferiore/giunzione gastroesofagea, un trattamento chemioterapico di induzione (IC) seguito da trattamento chemio-radioterapico concomitante (CRT) (n=59) vs trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante (n=36) trattati nel periodo 2013-2019. La mediana dei cicli di induzione è stata di 3 (104-105) e la dose mediana di RT pari a 50 Gy (50-50,4) in 25 frazioni in entrambi i gruppi; inoltre non vi sono state differenze significative nelle esofagectomie eseguite (56 vs 44%, p=0,18). Ad un follow-up mediano di 37,7 mesi (IQR 16,8-56,1 mesi), nell'intera popolazione non sono state osservate differenze significative in termini di Progression Free Survival (PFS) od Overall Survival (OS), nemmeno considerando il sottogruppo che è stato sottoposto a chirurgia e nel quale la chemioterapia di induzione ha numericamente aumentato il tasso di risposta patologica completa (pCR) al 48% rispetto al 29% del gruppo senza induzione (p=0,15). Anche nel piccolo sottogruppo di pazienti con carcinoma squamoso, la PFS sembra essere numericamente favorita nel braccio CRT, senza tuttavia raggiungere una differenza statisticamente significativa, mentre la OS è maggiore nella coorte di sola CRT. La necessità di interventi per il supporto nutrizionale è stata numericamente maggiore nella coorte IC-CRT (29 vs 17%) mentre non si sono osservate differenze nelle interruzioni di trattamento, nella loro durata e nelle complicanze post-operatorie.

In uno studio monocentrico di fase II condotto nella popolazione asiatica (104), pazienti con tumore dell'esofago localmente avanzato e resecabile, con istologia prevalentemente carcinoma squamoso (98%), sono stati randomizzati a ricevere trattamento CRT basato su S-1 ed oxaliplatino, preceduto o meno da IC con S-1 ed oxaliplatino. Tutti i pazienti, eccetto uno, hanno completato il trattamento di induzione pianificato con intensità di dose sia di S1 che di oxaliplatino del $98,6\% \pm 5,9\%$ (mediana 100%, range 64-100%). Il 93,6% ed il 96,0% dei pazienti hanno completato la CRT nel braccio IC-CRT e CRT, rispettivamente, con una intensità di dose significativamente più bassa nel braccio IC-

CRT, mentre sono stati sottoposti a chirurgia il 74,5% ed il 72% nei 2 bracci. Non è stato dimostrato alcun miglioramento statisticamente significativo nel raggiungimento di una pCR (23,4% vs 38%), nella PFS (58,4% vs 58,6%) o nella OS (60,7% vs 63,7%) a 2 anni con l'uso di IC-CRT rispetto a CRT, rispettivamente, con un incremento della morbidità e mortalità post-operatorie.

Ajani et al. hanno condotto uno studio di fase II randomizzato confrontando il regime FOLFOX di induzione seguito da FOLFOX-RT nel braccio IC-CRT vs FOLFOX-RT concomitante nel braccio CRT in una popolazione di 126 pazienti con tumore dell'esofago e della giunzione gastroesofagea localmente avanzati e resecabili. L'istologia era nella grande maggioranza dei pazienti adenocarcinoma (97%) (105). Non è stato dimostrato alcun miglioramento nella pCR (26% vs 13%, $p=0,094$) o nella OS ($p=0,69$) con l'uso di IC-CRT senza differenze significative in termini di complicanze post-operatorie.

Eisterer et al. (106) hanno condotto uno studio di fase II a singolo braccio che ha valutato la fattibilità e la sicurezza della chemioterapia di induzione con 2 cicli di cisplatino (25 mg/m² nei giorni 1-5, 29-33), docetaxel (75 mg/m² nei giorni 1, 29) e 5-fluorouracile (5-FU, 750 mg/m² nei giorni 1-5, 29-33), seguita da radioterapia a fasci esterni in concomitanza con docetaxel (15 mg/m² nei giorni 1, 8, 15, 22) e 5-FU (300 mg/m² in infusione continua nei giorni della radioterapia). L'intensità mediana di dose per cisplatino, 5-FU e docetaxel è stata 98%, 100% e 97%, rispettivamente. Dei 24 pazienti arruolati, 16 pazienti avevano un'istologia squamosa. Il trattamento ha mostrato un tasso di pCR del 31%, con un *downstaging* nell'81% dei pazienti.

Limiti: La maggior parte degli studi sull'induzione ha disegni non specificamente progettati per confrontare direttamente induzione vs chemioradioterapia standard. Eterogeneità degli studi. Piccole dimensioni dei campioni.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce di tali dati, non vi è evidenza sufficiente di un beneficio significativo in termini di OS o PFS per considerare un trattamento di induzione alla chemioradioterapia rispetto alla sola chemioradioterapia neoadiuvante.

Sebbene vi sia un aumento del tasso di risposta patologica completa in alcuni pazienti, gli studi non mostrano un miglioramento consistente in termini di sopravvivenza globale o libera da progressione. Inoltre, l'aumento della tossicità (mielosoppressione, infezioni, ritardi nella chemioradioterapia) rende l'induzione meno praticabile come standard di cura.

In sintesi, la chemioradioterapia neoadiuvante senza chemioterapia di induzione rimane lo standard di cura per questi pazienti. Tuttavia, l'induzione potrebbe essere considerata in casi altamente selezionati, ad esempio in pazienti con malattia bulky e/o dubbia resecabilità, con elevato rischio di metastasi a distanza, dopo discussione in un gruppo multidisciplinare dedicato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato, il panel suggerisce di non effettuare la chemioterapia di induzione al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, in alternativa alla sola chemioradioterapia neoadiuvante (103-106)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12 GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT2-4 o N1-3 M0, la chemioradioterapia neoadiuvante dovrebbe essere utilizzata rispetto alla chemioterapia neoadiuvante?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT2-4 o N1-3 M0, il panel suggerisce di effettuare la chemioradioterapia neoadiuvante rispetto alla chemioterapia neoadiuvante.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni al bilancio beneficio/danno: È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2024. Dopo la rimozione dei duplicati e l'analisi full-text è stata inclusa una revisione sistematica e metanalisi di 7 RCT, che ha incluso pazienti affetti da neoplasia dell'esofago localmente avanzato (4 RCT per istotipo squamocellulare) sottoposti a trattamento neoadiuvante chemioradioterapico rispetto a trattamento neoadiuvante chemioterapico. Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato (cT1-4 o N1-3 M0), la chemioradioterapia preoperatoria offre un miglioramento modesto ma consistente in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e risposta patologica. Gli effetti indesiderati risultano contenuti, con incremento trascurabile di complicanze e mortalità post-operatorie rispetto alla sola chemioterapia. Considerando un livello di evidenza moderato, il bilancio complessivo pende a favore della chemioradioterapia preoperatoria rispetto alla sola chemioterapia.
Implicazioni per le ricerche future: --
Qualità globale delle prove: BASSA
COI: nessun conflitto dichiarato

Commenti: Lo studio giapponese randomizzato di fase III NExT (107), incluso nella presente analisi, ha confrontato l'efficacia del trattamento neoadiuvante con triplice chemioterapia con cisplatino, 5-fluorouracile e docetaxel (NeoCF+D) e del trattamento neoadiuvante con duplice chemioterapia con cisplatino e 5-fluorouracile associata a radioterapia (NeoCF+RT), rispetto a un trattamento con duplice chemioterapia con cisplatino e 5-fluorouracile (NeoCF), nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato (escludendo lo stadio clinico cT4) e con età ≤ 75 anni. Un confronto tra NeoCF+D e NeoCF+RT era stato programmato solo nel caso in cui entrambi i trattamenti fossero risultati superiori a NeoCF, non verificatosi (solo NeoCF+D è risultato significativamente superiore a NeoCF). Tuttavia, in un'analisi post-hoc si è osservata una tendenza a

una migliore sopravvivenza globale per NeoCF+D rispetto a NeoCF+RT, non statisticamente significativa (sopravvivenza globale a 3 anni 72,1% vs 68,3%, mediana NR anni vs 7 anni; HR 0,80; IC95% 0,59-1,10), mentre il tasso di risposta patologica completa era superiore per NeoCF+RT (38,5%) rispetto a NeoCF+D (19,8%) e NeoCF (2%).

Sulla base di questi dati, nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato non cT4, un trattamento con triplice chemioterapia neoadiuvante con schema NeoCF+D potrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati (ad es. controindicazioni o tossicità attesa elevata da RT) rispetto a un trattamento con chemioradioterapia neoadiuvante con schema NeoCF+RT nei pazienti con condizioni cliniche permissive per ricevere triplice chemioterapia.

Quesito 13. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato trattati con chemioradioterapia neoadiuvante è indicato effettuare una PET-FDG al fine di valutare la risposta al trattamento?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'uso della PET con 18F-FDG come test di sorveglianza è argomento di dibattito poiché poco dopo la chemioradioterapia neoadiuvante (nCRT), generalmente 6 settimane, il segnale PET può essere un falso positivo a causa dell'infiammazione indotta dalla radioterapia e della necrosi tumorale.

Molti degli studi pubblicati in letteratura sull'argomento sono mirati ad individuare una correlazione tra i parametri semiquantitativi di 18F-FDG-PET/TC e la risposta patologica (PR). Una recente review ha incluso 21 studi, dei quali 11 analizzavano le caratteristiche di 18F-FDG-PET/TC oltre a marcatori immunitari e metabolici predittivi di risposta a nCRT. Questi studi hanno mostrato prove contraddittorie riguardo al valore di parametri quali SUV, Δ SUVmax e SUVmax nel predire la risposta clinica (CR) e patologica (PR) (108).

Tra i 6 studi che hanno valutato il Δ SUVmax, Kukar et al. e van Rossum et al. hanno mostrato che Δ SUVmax era più alto nei pazienti con buona risposta patologica ($p=0,03$ e $p=0,01$, rispettivamente) (109-110). Inoltre, Li et al. hanno confermato il ruolo di Δ SUVmax come predittore indipendente di risposta patologica completa (pCR, $p=0,002$) (111).

Al contrario, negli studi di Lee et al. e Arnett et al. non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra Δ SUVmax nei soggetti con scarsa o buona risposta (112-113).

Su 4 studi che hanno valutato, invece, l'effetto della riduzione percentuale del SUVmax (109, 112, 114-115), 2 non hanno mostrato differenze significative tra i pazienti con diversa risposta patologica (112, 114).

Kukar et al. hanno osservato che i pazienti con buona risposta patologica avevano una riduzione percentuale più elevata del SUVmax (108), mentre Dewan et al. hanno impostato un cut-off di riduzione del 72,32% del SUVmax come predittivo delle pCR (115).

I risultati contraddittori di questi studi possono essere attribuiti all'ampia eterogeneità tra essi per quanto riguarda le diverse tecnologie di scansione e metodiche nell'esecuzione ed interpretazione delle scansioni 18F-FDG-PET/TC, i differenti metodi di calcolo dei parametri PET, i diversi tipi di piano di trattamento chemioradioterapico, la dimensione del campione e la differente metodica di raccolta dei dati. Inoltre, è necessario tenere conto dei fattori fisiologici che possono influenzare l'assorbimento di SUV (cioè infiammazione nella mucosa esofagea).

Un SUV basso potrebbe essere associato anche a tumori ipossici, più resistenti alla chemioradioterapia, e quindi correlato ad una scarsa risposta patologica (116). Gli studi variano anche per quanto riguarda l'intervallo di tempo post-trattamento con 18F-FDG-PET/TC dopo il completamento della nCRT, il che può influenzare l'interpretazione dell'accuratezza predittiva.

Lo studio olandese diagnostico multicentrico pre-SANO (NTR4834) su 207 pazienti ha esplorato la fattibilità di una strategia di sorveglianza attiva mediante endoscopia, biopsie "bite-on-bite",

ecoendoscopia con agoaspirato dei linfonodi sospetti e PET/TC con 18F-FDG per la valutazione della risposta dopo nCRT (117-118).

Uno studio collaterale dello studio pre-SANO ha indagato prospetticamente il ruolo della PET/TC con 18F-FDG nelle valutazioni della risposta a 12-14 settimane dalla fine della nCRT in 129 pazienti con cancro esofageo (119).

La presenza di tumore è stata valutata qualitativamente alle scansioni PET/TC al basale e a 12-14 settimane dopo nCRT. In questo studio la PET/TC ha identificato correttamente l'85% (35/41) di tutti i tumori con grado di regressione tumorale (TRG) 3-4 (ovvero >10% di cellule tumorali vitali nel campione di resezione). La PET/TC ha dimostrato una sensibilità relativamente elevata pari all'80% nel rilevare i TRG2-4 rispetto all'assenza di tumore (TRG1), ma ha prodotto una specificità solo del 37%. Inoltre, la PET/TC ha rilevato metastasi a distanza istologicamente confermate in 18 (9%) su 190 pazienti (1 carcinoma a cellule squamose, 17 adenocarcinomi).

L'analisi quantitativa ha discriminato solo moderatamente TRG3-4 da TRG1. I parametri PET/TC 18F-FDG post-nCRT erano falsamente negativi per TRG3-4 nel 27%-61% dei pazienti, utilizzando i cut-off ottimali. Per discriminare TRG2-4 da TRG1, il cut-off ottimale per SUVmax era 2,93, con una precisione solo del 64%.

Pertanto, l'analisi quantitativa della sola PET/TC con 18F-FDG appare non sufficientemente accurata per identificare la risposta patologica. Inoltre, la valutazione quantitativa non ha identificato visivamente falsi negativi. La sovrapposizione tra risultati qualitativi e quantitativi in TRG1 falsi positivi e TRG3-4 falsi negativi indica che molti pazienti sono erroneamente classificati con entrambi i metodi, cosa che può essere causata dai fattori biologici.

La distinzione di un piccolo tumore TRG3-4 dal metabolismo fisiologico circostante o dall'esofagite post-radioterapia è difficile e può portare a risultati falsi positivi e falsi negativi. Valkema et al. (119) concludono che non è possibile determinare un cut-off clinicamente utile per il rilevamento del tumore residuo mediante SUV e che le misurazioni quantitative potrebbero essere applicabili per

supportare l'interpretazione qualitativa per monitorare il metabolismo durante il follow-up seriale in una strategia di sorveglianza attiva, a condizione che ciascuna scansione di follow-up venga eseguita sullo stesso scanner e utilizzando lo stesso protocollo. Tuttavia, la valutazione qualitativa della PET/TC con 18F-FDG è utile per l'individuazione di metastasi di intervallo (10%) a 12 settimane dopo nCRT.

Pertanto, il valore predittivo di altri marcatori clinici basati su 18F-FDG-PET/TC deve essere ulteriormente esplorato.

Limiti: Le evidenze disponibili sull'uso della 18F-FDG-PET/TC dopo nCRT mostrano un'elevata eterogeneità in termini di tecnologie di acquisizione, protocolli, tempistiche post-trattamento e parametri quantitativi analizzati, con risultati spesso contraddittori.

Bilancio beneficio/danno: Considerata la moderata sensibilità e la bassa specificità nella rilevazione del tumore residuo, l'impiego della sola 18F-FDG-PET/TC come strumento predittivo o di sorveglianza dopo nCRT non appare giustificato e non dovrebbe essere impiegata come unico criterio per decidere la chirurgia post-trattamento. La PET/TC mantiene invece un ruolo utile nell'individuazione di metastasi di intervallo e può essere integrata in strategie multimodali, affiancando endoscopia, biopsie e valutazione clinica per migliorare l'accuratezza nella gestione dei pazienti. La PET non va impiegata come unico criterio per decidere la chirurgia post-nCRT (bassa specificità in infiammazione post-attinica); utile per metastasi d'intervallo. [Commento: Messaggio pratico per evitare decisioni monofattoriali.]

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato trattati con chemioradioterapia neoadiuvante, il panel suggerisce l'effettuazione della PET-FDG al fine di valutare la risposta al trattamento	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.3 Trattamento chemioterapico e radioterapico neoadiuvante (stadio cT2-4a o N1-3 M0): adenocarcinoma

Quesito 14. Nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato dell'esofago o della giunzione gastroesofagea (cT2-4 o cN1-3 M0), un trattamento chemioterapico perioperatorio è raccomandato rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

Si rimanda alla raccomandazione fornita in merito all'interno delle Linee guida sulle neoplasie dello stomaco e della giunzione gastroesofagea.

5.4 Trattamento chirurgico

Quesito 15. La chirurgia dell'esofago dovrebbe essere riservata a centri di riferimento che effettuano un elevato volume annuale di interventi di esofagectomia rispetto ai centri a minor volume al fine di ridurre la morbidità e mortalità post-operatoria?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La chirurgia dell'esofago, in particolare l'esofagectomia per tumore, dovrebbe essere riservata a centri ad alto volume per ridurre significativamente morbidità e mortalità post-operatoria (120-122). Numerosi studi e audit nazionali come il Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) hanno dimostrato che la centralizzazione migliora gli esiti a breve e lungo termine (123-124). Inoltre, recenti evidenze mostrano che i pazienti disposti a viaggiare verso centri ad alto volume ottengono una sopravvivenza superiore rispetto a quelli trattati localmente (125). In letteratura, un centro viene generalmente definito ad alto volume se esegue almeno 20-30 esofagectomie per anno (121, 124); in Olanda, dopo la centralizzazione, i centri ad alto volume con più di 40 casi/anno hanno mostrato un miglioramento di tutti i risultati a breve termine con un plateau di beneficio stabile intorno alle 50-60 resezioni annue, sebbene il numero di linfonodi asportati e il tasso di fistole anastomotiche continuino a migliorare anche oltre tale soglia (126).

Limiti: Le prove a favore della centralizzazione derivano soprattutto da studi osservazionali e audit, quindi esposti a bias di selezione, eterogeneità dei pazienti e differenze organizzative non sempre misurate. La generalizzabilità è ulteriormente limitata dall'evoluzione delle tecniche chirurgiche e dei percorsi perioperatori nel tempo.

Bilancio beneficio/danno: La centralizzazione offre benefici clinici consistenti, con riduzione documentata di mortalità e complicanze e migliori esiti oncologici, elementi che sostengono una raccomandazione favorevole. Tuttavia, comporta potenziali svantaggi quali maggiore distanza dai centri, disagi logistici e possibile riduzione dell'equità di accesso. Nel complesso, il beneficio supera i rischi, purché la centralizzazione sia accompagnata da reti di riferimento strutturate e misure che garantiscano accesso uniforme ai centri ad alto volume.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il panel raccomanda di effettuare la chirurgia dell'esofago in centri specialistici che effettuano un elevato volume annuale (25-30) di interventi di esofagectomia (121, 124)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 16. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad intervento chirurgico, la linfadenectomia per essere considerata adeguata deve prevedere l'asportazione di un numero minimo di linfonodi pari a 20?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La linfadenectomia estesa durante l'esofagectomia per carcinoma esofageo è associata a una maggiore sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia (127). Le ultime Linee guida NCCN ed ESMO raccomandano l'asportazione di almeno 15-20 linfonodi per una resezione oncologicamente adeguata (128-129). Studi su larga scala sul database SEER hanno dimostrato che il numero di linfonodi asportati è un fattore predittivo indipendente della sopravvivenza dopo

esofagectomia per cancro, identificando una soglia minima di 23 e 30 linfonodi per ottimizzare la sopravvivenza specifica (129-130).

Le metanalisi di Sjoquist et al. e Visser et al. hanno inoltre confermato il beneficio prognostico di una linfadenectomia adeguata anche nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante (92, 131).

Limiti: Le evidenze derivano soprattutto da studi osservazionali e analisi di grandi database, con possibile bias di selezione. Le soglie proposte (15-20, 23 o 30 linfonodi) sono eterogenee e influenzate da differenze tecniche, patologiche e organizzative, limitando la definizione di un valore universalmente valido.

Bilancio beneficio/danno: Un numero adeguato di linfonodi asportati (15-20) migliora la stadiazione e si associa a migliori esiti oncologici, supportando una raccomandazione favorevole. Tuttavia, un'estensione maggiore può aumentare complessità e rischi chirurgici. Nel complesso, i benefici superano i potenziali rischi quando l'intervento è eseguito in centri esperti e con un approccio personalizzato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad intervento chirurgico, il panel raccomanda di effettuare la linfadenectomia con l'asportazione di almeno 15-20 linfonodi per essere considerata adeguata (127-131)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

In aggiunta, si sottolinea che, oltre al numero minimo, è raccomandata una linfadenectomia sistematica per stazioni (2 campi o 3 campi in casi selezionati), in base a sede e istologia del tumore primitivo.

Quesito 17. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago con indicazione alla chirurgia, l'esofagectomia per via transtoracica è preferibile all'esofagectomia a torace chiuso?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con carcinoma esofageo resecabile, l'esofagectomia transtoracica è generalmente preferibile alla via transiatale, poiché consente una più ampia linfadenectomia mediastinica e un migliore controllo dei margini di resezione (122).

La via transiatale, pur associandosi a minore morbidità respiratoria, risulta oncologicamente meno radicale, rendendola indicata solo nei pazienti fragili o con controindicazioni all'accesso transtoracico (132). L'esofagectomia mediastinoscopica rappresenta una tecnica innovativa che consente la resezione dell'esofago per via transcervicale assistita da mediastinoscopia, evitando l'apertura del torace e migliorando la linfadenectomia rispetto alla classica via transiatale, pur non raggiungendo i livelli di radicalità della transtoracica (133-135). Tuttavia, i dati sono ancora limitati e mancano trial randomizzati occidentali che ne confermino la non inferiorità rispetto agli approcci standard (136).

Limiti: La maggior parte dei dati disponibili deriva da studi osservazionali o da trial non comparativi, con eterogeneità significativa tra tecniche (open, mini-invasiva, robotica), expertise dei centri e caratteristiche dei pazienti. Le innovazioni come l'esofagectomia mediastinoscopica hanno evidenze preliminari e prive di trial randomizzati occidentali, limitando la capacità di confrontare direttamente radicalità oncologica e sicurezza rispetto agli approcci standard. Ciò riduce la certezza complessiva delle prove e la generalizzabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: L'approccio transtoracico garantisce una linfadenectomia più ampia e resezioni oncologicamente più radicali, traducendosi in un vantaggio clinico che ne sostiene la preferenza nei pazienti candidabili. Tuttavia, comporta un maggior rischio respiratorio rispetto alla via transiatale, quest'ultima però indicata solo nei pazienti fragili o con controindicazioni al torace

aperto. Complessivamente, i benefici oncologici dell'approccio transtoracico superano i rischi, purché la scelta sia individualizzata e basata su esperienza del centro e caratteristiche del paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad intervento chirurgico, il panel suggerisce di effettuare l'esofagectomia transtoracica rispetto ad esofagectomia transiatale o mediastoscopica per garantire un migliore controllo dei margini di resezione e una linfadenectomia adeguata (122-136)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad esofagectomia, l'approccio addominale mininvasivo è preferibile all'approccio con tecnica open?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con carcinoma dell'esofago candidati ad esofagectomia, l'approccio addominale mininvasivo, incluso quello robot-assistito, risulta generalmente preferibile rispetto alla tecnica open, grazie a una riduzione delle complicanze perioperatorie e a risultati oncologici sovrapponibili (137-142). In assenza di un'opportuna esperienza in chirurgia mininvasiva, si raccomanda l'utilizzo della tecnica open per garantire standard oncologici adeguati.

Limiti: Le evidenze provengono soprattutto da metanalisi e studi eterogenei per tipologia di tecnica, esperienza dei centri e selezione dei pazienti, con possibile bias nelle comparazioni con la chirurgia open.

Bilancio beneficio/danno: L'approccio mininvasivo riduce le complicanze perioperatorie e offre risultati oncologici comparabili alla tecnica open, rendendolo preferibile quando disponibile in centri esperti. Tuttavia, in assenza di adeguata esperienza, l'open resta la scelta più sicura per garantire qualità oncologica e tecnica dell'intervento.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago candidati ad esofagectomia, il panel raccomanda l'approccio addominale mininvasivo, incluso quello robot-assistito, rispetto alla tecnica open al fine di ridurre le complicanze perioperatorie e garantire risultati oncologici sovrapponibili (137-142)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 19. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti ad esofagectomia, è preferibile utilizzare la definizione di resezione R0 quando la lesione giunge a più di 1 mm dal margine circonferenziale (definizione secondo RCP) rispetto a quando la lesione non giunge in contatto del margine stesso (definizione secondo CAP)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La definizione di margine di resezione circonferenziale (CRM) dopo esofagectomia è tutt'oggi materia di dibattito per le differenze embriologiche tra l'esofago ed il retto, da cui sono stati adottati i sistemi di classificazione. Il CRM positivo post-esofagectomia, soprattutto in caso di tumori esofagei pT3, è significativamente correlato a una ridotta sopravvivenza globale e libera da malattia, sia secondo definizione CAP che RCP, indipendentemente dall'eventuale trattamento preoperatorio (143-145). Tuttavia, O'Farrell et al. hanno riportato che una distanza <1 mm (RCP) non è associata alla positività dei linfonodi, alla recidiva locale o alla sopravvivenza, a differenza dell'effettivo coinvolgimento del margine (R1), suggerendo la mancanza di significato prognostico indipendente della definizione RCP e la possibile superiorità dei criteri CAP (146).

Limiti: Le prove sono eterogenee, prevalentemente osservazionali e con risultati non univoci sul valore prognostico della distanza ≤ 1 mm.

Bilancio beneficio/danno: Non emerge una netta superiorità di un criterio; tuttavia, la definizione di R0 secondo CAP potrebbe avere maggiore correlazione prognostica. È ragionevole riportare sempre la distanza reale dal margine.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il panel suggerisce di utilizzare i criteri CAP rispetto ai criteri RCP per la definizione di resezione R0 per il maggiore significato prognostico (143-146)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 20. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante, la chirurgia dovrebbe essere programmata ed eseguita tra la 4^a e la 6^a settimana dalla fine del trattamento per ottimizzare la risposta e ridurre il rischio di complicanze chirurgiche?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel carcinoma dell'esofago la maggior parte dei dati presenti in letteratura sulla programmazione della chirurgia riguarda i pazienti sottoposti a trattamento chemioradioterapico. L'intervallo 4-6 settimane rimane uno standard ragionevole per ottimizzare la risposta (147-148). Al contrario della radiochemioterapia, non ci sono evidenze a supporto di un aumento del rischio di complicanze chirurgiche dopo un intervallo aumentato nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Infine, l'emergere di terapie neoadiuvanti combinate (ad es. immunochemioterapia) e tecniche di risposta personalizzata (biopsia liquida, PET/TC metaboliche) imporrà un approccio sempre più individualizzato (149-151).

Limiti: Le evidenze sull'intervallo ottimale tra chemioterapia neoadiuvante e chirurgia sono limitate e derivano principalmente da studi osservazionali o da dati di chemioradioterapia estesi al contesto chemioterapico.

Bilancio beneficio/danno: Programmare la chirurgia tra la 4^a e la 6^a settimana dopo chemioterapia è ragionevole per ottimizzare la risposta tumorale senza aumentare il rischio di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante, il panel suggerisce l'esecuzione della chirurgia tra la 4 ^a e la 6 ^a settimana dalla fine del trattamento seppure un tempo più lungo non sembra associarsi a maggiori complicanze chirurgiche (147-148)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, la chirurgia dovrebbe essere programmata ed eseguita tra la 6^a e la 8^a settimana dalla fine del trattamento per ottimizzare la risposta e ridurre il rischio di complicanze chirurgiche?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a chemioradioterapia neoadiuvante, il momento ottimale per eseguire l'esofagectomia è ancora oggetto di dibattito, ma la maggior parte delle evidenze suggerisce che un intervallo di 6-8 settimane rappresenti il miglior compromesso tra risposta oncologica e sicurezza chirurgica (152-156). I dati di letteratura disponibili hanno dimostrato come un ritardo oltre 7-8 settimane possa aumentare il tasso di risposta patologica completa (pCR), a scapito di un aumentato rischio di complicanze maggiori, incluse fistole anastomotiche, di una maggiore mortalità post-operatoria e una ridotta sopravvivenza a 5 anni (152-153, 156). Ritardi >10-

12 settimane aumentano complessità e complicanze chirurgiche per fibrosi post-attinica. Nel trial clinico randomizzato NeoRes II il braccio con chirurgia ritardata (10-12 settimane) non ha mostrato un aumento di pCR né per l'adenocarcinoma né per lo squamocellulare. Si è evidenziato un trend di vantaggio in termini di sopravvivenza globale per il braccio con chirurgia standard (4-6 settimane) soprattutto nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma (157).

Limiti: Le evidenze sull'intervallo ottimale tra chemioradioterapia neoadiuvante ed esofagectomia derivano principalmente da metanalisi e studi osservazionali, con eterogeneità nei regimi terapeutici, negli stadi tumorali e nelle tecniche chirurgiche. I trial randomizzati disponibili sono pochi, con numeri limitati e differenze tra adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare, riducendo la certezza complessiva e la generalizzabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Un intervallo di 6-8 settimane appare il miglior compromesso tra ottimizzazione della risposta tumorale e sicurezza chirurgica. Ritardi superiori a 8 settimane possono incrementare la pCR, ma aumentano il rischio di complicanze maggiori e mortalità post-operatoria. Pertanto, la chirurgia programmata entro 6-8 settimane offre un equilibrio ottimale tra benefici oncologici e sicurezza perioperatoria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, il panel raccomanda l'esecuzione della chirurgia tra la 6 ^a e l'8 ^a settimana dalla fine del trattamento al fine di bilanciare l'ottenimento della risposta con le complicanze post-operatorie (152-157)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22. Nei pazienti con tumore della giunzione gastroesofagea Siewert II, è raccomandabile l'esofagectomia secondo Ivor Lewis rispetto alla gastrectomia totale e all'esofagectomia distale per via transiatale?

Si rimanda alle Linee guida sulle neoplasie dello stomaco e della giunzione gastroesofagea.

5.5 Valutazione della risposta patologica dopo chirurgia

Il referto istopatologico in caso di intervento dopo terapia neoadiuvante deve comprendere un sistema di valutazione della regressione tumorale. Il significato prognostico della risposta patologica completa dopo la terapia di induzione in pazienti con cancro esofageo è stato dimostrato in diversi studi (158).

Esistono diversi sistemi (159-160) di valutazione della regressione tumorale che si basano su una valutazione della percentuale residua di cellule neoplastiche sul letto tumorale oppure su una valutazione qualitativa del rapporto tra neoplasia residua ed alterazioni secondarie alla terapia (ad es. fibrosi). Non esiste una concordanza mondiale o in Italia su quale sistema di regressione utilizzare, anche se alcuni tentativi di omogeneizzazione sono stati proposti da panel di esperti (160). Tutti i sistemi classificativi hanno significative problematiche di soggettività interpretativa e pertanto hanno una riproducibilità che varia da discreta a moderata (161). L'International Collaboration on Cancer Reporting (31) riesce ad integrare nella valutazione della risposta alla terapia anche eventuali aspetti regressivi nelle metastasi linfonodali locoregionali (161). La risposta tumorale completa che correla con migliore sopravvivenza dopo terapia neoadiuvante e chirurgia (162) prevede che non siano documentabili residui di neoplasia vitale in un campionamento dell'intero letto tumorale. La presenza di mucina acellulata, che può anche essere massiva, sia nel letto tumorale, sia in eventuali linfonodi, in assenza di cellule neoplastiche vitali deve essere considerata una risposta patologica completa.

5.6 Trattamento chemioradioterapico esclusivo

Si distingue il comportamento biologico tra istotipi: nel carcinoma squamoso, la radiosensibilità è maggiore rispetto all'adenocarcinoma; ciò qualifica il razionale della chemioradioterapia definitiva quando la chirurgia non è praticabile. Nel carcinoma squamoso, i tassi di risposta patologica completa dopo chemioradioterapia neoadiuvante risultano elevati ($\approx 49\%$) ciò può avere implicazioni nella discussione multidisciplinare e, in contesti selezionati, nella valutazione di sorveglianza attiva.

Quesito 23 GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0), un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio può essere preso in considerazione come alternativa alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia?

RACCOMANDAZIONE: Per i pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0), il panel suggerisce di non effettuare un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o N1-3 M0), un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio offre un miglioramento modesto in termini di sopravvivenza a 5 anni e tasso di chirurgia R0 rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. Tuttavia, gli effetti indesiderati risultano elevati, con incremento significativo di mortalità post-operatoria e complicanze polmonari rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia pianificata. Considerando un livello di evidenza molto basso, il bilancio complessivo pende a sfavore della chemioradioterapia definitiva seguita da eventuale chirurgia di salvataggio rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante e chirurgia pianificata. Tuttavia, si riportano di seguito alcune considerazioni ulteriori, fondamentali da considerare quando ci si trova a scegliere tra questi due approcci di trattamento.

Motivazioni/Commenti al bilancio beneficio/danno: La raccomandazione fornita si basa su una certezza delle prove molto bassa, in relazione all'importante eterogeneità dei risultati e imprecisione delle stime. Inoltre, le evidenze ottenute sono relative a studi datati, nei quali la selezione dei pazienti per la strategia di intervento era meno accurata, i programmi di follow-up meno chiaramente definiti e la chirurgia di salvataggio più estesa e complessa. In particolare, gli studi in analisi hanno riportato più elevati tassi di tossicità polmonare e leakage anastomotico con la chirurgia di salvataggio. Da considerare che gli studi inseriti nell'analisi sono principalmente delle raccolte di dati retrospettive o prospettiche e nessuno studio randomizzato è stato incluso. La raccomandazione derivante da questa analisi deve essere considerata alla luce di queste premesse.

Gli studi inclusi all'interno dell'analisi del presente quesito GRADE provengono da studi non randomizzati. Tuttavia, altri studi randomizzati hanno confrontato le due strategie di chemioradioterapia neoadiuvante o definitiva, fornendo dati utili al supporto del trattamento esclusivo; tali studi non sono stati inclusi nell'analisi sopra riportata per l'eterogeneità nel disegno e poiché non includevano sistematicamente la chirurgia di salvataggio nei pazienti con persistenza o ricrescita della malattia.

Uno studio randomizzava pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago (stadio cT3-4 N0-1 M0) a chemioterapia di induzione (cisplatino, etoposide, 5-fluorouracile) seguita da chemioradioterapia (cisplatino-etoposide; 40 Gy per 4 settimane) e chirurgia rispetto alla stessa chemioterapia di induzione seguita da sola chemioradioterapia (cisplatino-etoposide; 50-60 Gy per

5-6 settimane) (163). Un altro studio includeva pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago operabile (stadio cT3 N0-1 M0) a ricevere chemioradioterapia (due cicli di cisplatino-5-fluorouracile; 46 Gy in 4,5 settimane o split course giorni 1-5 o 22-26) e successiva randomizzazione a chirurgia o prosecuzione della chemioradioterapia (fino al giorno 92) (164). Con i limiti sopra riportati, entrambi gli studi hanno mostrato una sopravvivenza globale equivalente con la chemioradioterapia definitiva rispetto alla chemioradioterapia preoperatoria seguita da chirurgia elettiva, sebbene la strategia non chirurgica fosse associata a tassi più elevati di recidiva locale.

Recentemente è stato pubblicato lo studio SANO (165), studio multicentrico olandese, di fase III, a disegno stepped-wedge, cluster-randomizzato, che ha incluso pazienti con adenocarcinoma (erano il 77% del totale) o carcinoma squamocellulare (23% del totale) dell'esofago localmente avanzato (cT1-4 N0-3 M0) a ricevere chemioradioterapia con schema CROSS e chirurgia o sorveglianza attiva in caso di risposta clinica completa. Ad un follow-up minimo di 2 anni la sopravvivenza globale con sorveglianza attiva è risultata non inferiore rispetto alla chirurgia standard nei pazienti con risposta clinica completa dopo chemioradioterapia neoadiuvante e non sono emerse differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da malattia e nel tasso di disseminazione a distanza. Gli esiti operatori e le complicanze post-operatorie si sono mostrati simili tra la chirurgia posticipata per ricrescita locoregionale e la chirurgia standard elettiva. I pazienti sottoposti a sorveglianza attiva hanno inoltre ottenuto una migliore qualità di vita globale nel breve termine. Si sottolinea che lo schema di trattamento chemioradioterapico secondo CROSS prevedeva una dose di radioterapia di 41,4 Gy, che ha probabilmente contribuito a non aumentare le complicanze in caso di chirurgia ritardata rispetto ad altri schemi con dosi più elevate. Un follow-up più lungo sarà necessario per valutare la solidità di questa strategia.

Con i limiti esposti, questi dati sottolineano che la chemioradioterapia definitiva con stretta sorveglianza e chirurgia di salvataggio in caso di persistenza o progressione locale del tumore è un'alternativa che può essere considerata valida nel trattamento del carcinoma squamocellulare localmente avanzato dell'esofago, anche nella localizzazione non cervicale. Tale opzione è stata recepita anche da altre linee guida internazionali (127-128). Sono fondamentali un'accurata selezione del paziente, del centro a cui riservare l'eventuale chirurgia di salvataggio e un programma di follow-up strutturato ed adeguato al fine di poter applicare questa strategia con sicurezza ed efficacia.

Implicazioni per le ricerche future: --

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 24. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cervicale in stadio localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0) un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio può essere preso in considerazione rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago cervicale, nei quali la morbidità correlata alla chirurgia con e senza faringolaringectomia è maggiore che nei carcinomi dell'esofago toracico (166-168), un trattamento CRT definitivo dovrebbe essere preferito rispetto a quello chirurgico primario, con tassi di sopravvivenza a lungo termine del 17-55% (166, 169). Nei carcinomi squamosi cervicali si possono impiegare 60-66 Gy con intento di preservazione d'organo (laringofaringe), esplicitando gli obiettivi funzionali.

Limiti: Le evidenze sul trattamento del carcinoma squamoso dell'esofago cervicale derivano principalmente da studi osservazionali e serie di casi, con numeri ridotti e alta eterogeneità nei protocolli di chemioradioterapia, nelle tecniche chirurgiche e nella selezione dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Per i tumori dell'esofago cervicale, il beneficio clinico della strategia non chirurgica iniziale supera i rischi, rendendola un'alternativa ragionevole alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da esofagectomia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago cervicale localmente avanzato operabile, il panel raccomanda di effettuare un trattamento chemioradioterapico a intento definitivo (166-169)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.7 Protocolli e dosi di radioterapia e chemioterapia

5.7.1 Protocolli di radioterapia

Non vi sono studi randomizzati che hanno confrontato direttamente dosi di radioterapia nel setting preoperatorio. La selezione della dose è stata in gran parte suggerita sulla base di molteplici studi prospettici in cui la CRT preoperatoria era stata inclusa nel disegno dello studio. Negli studi americani CALBG 9871 (170), CALGB 80803 (171), e più recentemente NRG Oncology/RTOG 1010 (172), 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni è stata la schedula di trattamento utilizzata. Dosi più basse, come 40 Gy in 20 frazioni e 41,4 Gy in 23 frazioni, sono state valutate negli studi NEOCRTEC5010 (173) e CROSS (94). Non sono state riportate differenze significative in termini di DFS e OS in multiple metanalisi o database (174-177) o pCR o complicazioni perioperatorie, tossicità a lungo termine e qualità della vita (178-180). Si precisa che la dose di 41,4 Gy nello schema CROSS nasce in un contesto prevalentemente orientato all'adenocarcinoma, mentre nel carcinoma squamoso restano correnti dosi di 50-50,4 Gy. La scelta deve considerare istotipo, obiettivi e pianificazione di chirurgia di salvataggio.

Le moderne tecniche di radioterapia ad intensità modulata - volumetrica (IMRT - VMAT), associata alla radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), rispetto alle tecniche di radioterapia conformazionale tridimensionale, sono in grado di assicurare una riduzione della dose agli organi critici, come polmoni e cuore, e una migliore omogeneità e conformità della dose al target con conseguente miglioramento dei risultati clinici (181-184). Studi recenti di fase III ne hanno inoltre confermato la sicurezza anche in associazione alla chemioterapia concomitante nel trattamento definitivo (185-186). Pertanto, la radioterapia dovrebbe essere eseguita preferibilmente con IMRT/VMAT associata a IGRT quotidiana.

Nel trattamento radioterapico vengono individuati i seguenti volumi:

- GTV (Gross Tumor Volume): indica la sede di malattia tumorale e/o linfonodale macroscopicamente evidente con le metodiche diagnostiche acquisite nella fase di stadiazione;

- CTV (Clinical Target Volume): indica le aree a rischio di diffusione microscopica di malattia lungo l'organo o il drenaggio linfonodale, identificate in accordo all'istotipo e alla sede iniziale di malattia;
- PTV: individua un margine geometrico per compensare i movimenti del paziente o dell'organo.

Una corretta delineazione di questi volumi è fondamentale per garantire l'efficacia del trattamento e l'adeguato risparmio degli organi critici circostanti ed effetti collaterali correlati. Del resto, una discreta variabilità inter-osservatore è stata riscontrata negli studi. Per questo nel carcinoma dell'esofago la delineazione dei volumi di trattamento (GTV–CTV–PTV) nonché degli organi a rischio (OARs) dovrebbe essere eseguita secondo criteri standardizzati (187) e facendo riferimento a consensus internazionali, quali le raccomandazioni ESTRO ACROP (188) e gli atlanti RTOG (189).

1) Dose di radioterapia concomitante a chemioterapia con finalità neoadiuvante (preoperatoria) nei pazienti con carcinoma squamoso e adenocarcinoma dell'esofago toracico e distale:

- 50-50,4 Gy (1,8 Gy/die - 2 Gy/die) se associata a cisplatino e fluorouracile, soprattutto nei carcinomi squamocellulari;
- 41,4 Gy (1,8 Gy/die) se associata a carboplatino e paclitaxel settimanali.

2) Dose di radioterapia concomitante a chemioterapia con finalità esclusiva nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago toracico e distale:

- 50 Gy – 50,4 Gy (1,8 Gy/die – 2 Gy/die).

3) Dosi di radioterapia più elevate (60 Gy) sono indicate nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cervicale avviati a CRT definitiva con intento di preservazione d'organo.

Quesito 25. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0) candidati a chemioradioterapia concomitante e definitiva, è raccomandata una dose superiore allo schema standard di 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2:*

Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi).

Il regime tradizionale standard per la CRT definitiva è rappresentato da 4 cicli di cisplatino e 5-FU (o capecitabina) con RT alla dose di 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni (190). In alternativa 6 cicli di acido folico, 5-FU e oxaliplatino (FOLFOX) possono essere considerati (191). Sebbene non vi siano studi randomizzati comparativi tra le differenti schedule, sulla base dei risultati dello studio CROSS negli ultimi anni anche carboplatino-paclitaxel settimanale può essere proposta dato il suo favorevole profilo di tossicità. Studi retrospettivi comparativi tra le due schedule riportano equivalente efficacia tra i differenti regimi (192). L'utilizzo di tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o volumetrica ad arco (VMAT) è preferito per favorire un maggior risparmio degli organi critici circostanti. **Attualmente non vi sono evidenze solide che supportino l'utilizzo di dosi superiori a 50,4 Gy nel trattamento definitivo del carcinoma dell'esofago. Studi randomizzati di fase III condotti per valutare il beneficio di una dose escalation non hanno dimostrato un vantaggio in termini di controllo locale e sopravvivenza (185-186, 193).** L'escalation >50,4 Gy nei tumori non cervicali non mostra beneficio oncologico e aumenta la tossicità tardiva (perforazioni, stenosi), con rilevante impatto clinico. Inoltre, se una chirurgia di salvataggio è considerata nella strategia terapeutica, non dovrebbero essere erogate dosi superiori a 55 Gy in quanto associate ad un incremento di mortalità e morbidità post-operatorie (121).

Limiti: La generalizzabilità dei risultati è ridotta dalla variabilità nei regimi chemioterapici, nelle tecniche radioterapiche e nelle caratteristiche dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione dell'assenza di beneficio in termini di controllo locale e sopravvivenza e impatto negativo su una eventuale successiva chirurgia di salvataggio quando necessaria, il bilancio beneficio/danno è a sfavore con una dose di radioterapia superiore rispetto allo schema standard

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato operabile candidati a chemioradioterapia concomitante e definitiva, il panel suggerisce di non effettuare una dose superiore allo schema standard di 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni (121, 185-186, 193)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.7.2 Protocolli di chemioterapia

Protocolli di chemioterapia concomitante a radioterapia con finalità neoadiuvante nei pazienti con carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago:

- carboplatino AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m² settimanale per 5 settimane (94);
- cisplatino 75-100 mg/m² + 5-fluorouracile 750-1000 mg/m² in infusione continua per 96 ore ogni 28 giorni (164, 170, 194).

Protocolli di chemioterapia concomitante a radioterapia con finalità definitiva nei pazienti con carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago:

- cisplatino 75-100 mg/m² + 5-fluorouracile 750-1000 mg/m² in infusione continua per 96 ore ogni 28 giorni per 4 cicli di cui 2 concomitanti a RT (190, 193);
- FOLFOX (ad es. studio PRODIGE5/ACCORD17): 5-fluorouracile 400 mg/m² bolo + 1600 mg/m² i.c. 48h, acido folinico 400 mg/m², oxaliplatino 85 mg/m² ogni 14 giorni per 6 cicli di cui 3 concomitanti a RT (191);
- carboplatino AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m² settimane per 5 settimane (147, 192).

Protocolli di chemioterapia perioperatoria nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago:

- FLOT (docetaxel 50 mg/m², oxaliplatino 85 mg/m², acido folinico 200 mg/m², 5-fluorouracile 2600 mg/m² i.c. 24 ore) (147-148).

6. Trattamento adiuvante

Il trattamento neoadiuvante rappresenta lo standard nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato operabile. Una metanalisi di 33 trial e 6072 pazienti non ha riscontrato vantaggio in sopravvivenza nell'aggiunta di un trattamento adiuvante (CT, RT o CTRT) all'esofagectomia, mentre il vantaggio, come noto e già discusso, era significativo per i trattamenti neoadiuvanti (CT, RT o CTRT) rispetto alla sola chirurgia (195). I pazienti sottoposti ad esofagectomia per carcinoma squamocellulare non dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemio o radioterapico adiuvante. Nel caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico R1 o R2 l'indicazione ad un eventuale trattamento adiuvante potrebbe essere considerata, su base individuale e sempre condivisa nell'ambito di un team multidisciplinare.

Nell'adenocarcinoma dell'esofago localmente avanzato, sebbene il trattamento standard sia rappresentato dalla chemioterapia perioperatoria, i pazienti sottoposti a esofagectomia upfront dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico adiuvante in linea con quanto raccomandato per le neoplasie dello stomaco e della giunzione gastroesofagea.

Nello studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, Checkmate 577, è stata valutata l'efficacia di nivolumab adiuvante rispetto a placebo in pazienti con adenocarcinoma o carcinoma a cellule squamose esofageo o della giunzione esofago-gastrica, stadio II-III, che avevano ricevuto chemio-radioterapia neoadiuvante (schema CROSS) e successiva chirurgia R0 con esame istologico positivo per malattia patologica residua ($\geq pT1$ e/o $\geq ypN1$). Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario dimostrando un incremento statisticamente significativo della DFS per i pazienti che ricevevano nivolumab rispetto a quelli che ricevevano placebo (22,4 mesi vs 11,0 mesi; HR 0,69 [IC96,4% 0,56-0,86]; $p < 0,001$). Il beneficio di nivolumab adiuvante veniva confermato nei sottogruppi di pazienti stratificati per istotipo patologico, ypN, espressione di PD-L1 (196).

Tuttavia, l'aggiornamento dei dati di efficacia in termini di OS ha mostrato una OS mediana superiore per il braccio sperimentale senza però raggiungere la significatività statistica (51,7 vs 35,3 mesi; HR 0,5 [IC95,87% 0,70-1,04]; $p=0,1064$). Pertanto, sembrerebbe che questa strategia terapeutica, pur dimostrandosi efficace nel ritardare la recidiva di malattia, non determini un beneficio in termini di sopravvivenza globale. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante considerando che l'impiego di inibitori di PD-1 in associazione alla chemioterapia nel setting di prima linea nei pazienti con malattia avanzata o metastatica ha verosimilmente influenzato l'outcome globale, riducendo o annullando il vantaggio derivante dall'impiego adiuvante di nivolumab.

Pertanto, sulla base di questi dati, seppure EMA abbia approvato l'utilizzo di nivolumab in tale indicazione, AIFA non ne ha riconosciuto la rimborsabilità.

7. Trattamento dello stadio localmente avanzato non operabile (incluso cT4b)

Quesito 26. Nei pazienti con carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago ed in stadio localmente avanzato, non fit per chirurgia, che la rifiutano o con malattia valutata inoperabile, un trattamento chemioradioterapico definitivo può essere raccomandato in alternativa alla sola radioterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Sono già stati discussi gli studi che hanno valutato il trattamento chemioradioterapico definitivo nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato, con differenti regimi (185, 190-192).

Nello studio RTOG 85-01 (190, 194, 197), pazienti con carcinoma dell'esofago T1-3 N0-1 (85% forme squamose) sono stati randomizzati a RT (64 Gy) o CT/RT (RT 50 Gy) con CT a base di cisplatino e fluorouracile: nel braccio CT/RT si è ottenuta una sopravvivenza a 3 anni ~30% vs 0%, e una sopravvivenza a 5 anni ~26% vs 0% con diminuzione di ricadute locali (45% vs 69%) e metastasi a distanza (12% vs 40%) malgrado l'incidenza di tossicità sia risultata significativamente superiore (20% vs 3%).

Una metanalisi (198) ha dimostrato come CT/RT sia superiore a sola RT nel carcinoma squamoso inoperabile non metastatico, con determinati criteri di eleggibilità (buon performance status, possibilità di completare il programma definito). Una revisione delle metanalisi pubblicate conferma come nelle forme non operabili un trattamento combinato CT/RT esclusivo sia superiore alla sola RT, seppur a fronte di maggiore tossicità (199). CT/RT concomitante è inoltre superiore all'approccio sequenziale CT seguita da RT (200-202).

Come evidenziato in un lavoro retrospettivo (203), il trattamento CT/RT definitivo sembra dimostrarsi vantaggioso anche nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato dell'esofago.

Tuttavia, nella scelta di un trattamento in questo subset di pazienti, considerata la sopravvivenza quale endpoint primario, devono essere adeguatamente valutati i costi/benefici, con particolare attenzione agli effetti tossici tardivi dei trattamenti stessi (versamenti pleurici, pericardici, polmoniti post-attiniche, esofagiti (204-205).

I pochi dati oggi disponibili nel trattamento dei pazienti anziani (>70 anni) indicano fattibile ed efficace un approccio CT/RT nel carcinoma localmente avanzato non operabile, malgrado non siano trascurabili per eventi avversi le percentuali di riduzione delle dosi di farmaco, la dilazione del trattamento e la sua discontinuazione (206). Il ruolo della RT da sola rimane importante in considerazione del fatto che non tutti i pazienti, per condizioni cliniche più scadute, risultano eleggibili per un programma di CT/RT concomitante.

Limiti: Indirectness.

Bilancio rischio/beneficio: Il trattamento chemioradioterapico definitivo migliora significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia, ma è associato a tossicità acuta e tardiva rilevante. Nei pazienti selezionati con performance status adeguato, i benefici oncologici superano i rischi. In pazienti fragili o anziani, o con controindicazioni a chemioterapia concomitante, la sola radioterapia rimane una valida alternativa, bilanciando sicurezza e tollerabilità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma squamocellulare o adenocarcinoma dell'esofago ed in stadio localmente avanzato, non fit per chirurgia, che la rifiutano o con malattia valutata inoperabile, il panel suggerisce di effettuare un trattamento chemioradioterapico definitivo in alternativa alla sola radioterapia valutando attentamente i potenziali rischi sulla base del performance status (190, 194, 197-206)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

8. Trattamento della recidiva locoregionale

Quesito 27. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago trattati con chemioradioterapia definitiva, un approccio chirurgico è raccomandato in caso di persistenza di malattia rispetto alla sola osservazione?

La nostra analisi della letteratura non ha evidenziato studi che abbiano approfondito questo particolare aspetto.

Esistono vari lavori che esaminano quale sia il corretto iter da seguire in caso di recidiva/persistenza di malattia dopo CRT ma in nessun caso un approccio chirurgico viene confrontato con la semplice osservazione. Nella maggior parte dei casi il focus di questi studi è il profilo di sicurezza, inteso come morbidità e mortalità, della chirurgia di salvataggio. Questa viene confrontata non con l'osservazione clinica ma con la chirurgia programmata al termine del trattamento CRT. Questo è peraltro in linea con la comune pratica clinica, in quanto in caso di paziente fit e persistenza/ripresa di malattia solitamente si propone l'esofagectomia di salvataggio.

Informazioni parziali possono essere dedotte da articoli come quello pubblicato da Stahl et al. (163), nel quale pazienti con carcinoma squamoso vengono randomizzati a ricevere CRT vs CRT+chirurgia, a prescindere dalla risposta al trattamento chemioradioterapico. Tuttavia, all'interno della coorte esaminata vi sono non solo i pazienti con persistenza di malattia ma anche quelli che hanno avuto una risposta completa alla stessa, e l'assenza di un'analisi di sottogruppo impedisce di trarre conclusioni che possano rispondere in maniera specifica al quesito proposto.

Quesito 28. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago che presentano una recidiva locoregionale dopo chirurgia, un approccio di trattamento locoregionale è raccomandato rispetto alla chemioterapia palliativa?

Esistono alcuni articoli che mostrano come un approccio chirurgico o (chemio)radioterapico si associ ad una miglior prognosi rispetto alla chemioterapia palliativa in caso di recidiva locoregionale dopo chirurgia resettiva.

Re-irradiazione o chemioradioterapia di salvataggio, se gestite in centri esperti, possono essere prese in considerazione in casi selezionati.

Esistono alcuni bias che, tuttavia, limitano le conclusioni che si possono trarre:

1. la maggior parte degli studi è costituita da casistiche orientali di pazienti sottoposti a chirurgia per prima intenzione, senza CRT neoadiuvante, pratica del tutto inusuale nei paesi occidentali;
2. il tipo di recidiva esaminato è nella maggior parte dei casi costituito da una ripresa di malattia linfonodale laterocervicale (e quindi non locoregionale in senso ampio) (207-208);
3. altri studi esaminano le recidive locoregionali insieme alle recidive singole sistemiche (ad es. singola metastasi epatica o polmonare) (209-210); solo in alcuni casi viene eseguita un'analisi di sottogruppo distinguendo queste due entità (211);
4. molti articoli confrontano i vari approcci locali (chirurgia vs chemioradio vs radio esclusiva) nel trattamento della recidiva locoregionale, piuttosto che confrontare il trattamento locale con la chemioterapia palliativa (212).

9. Trattamento della malattia metastatica

9.1 Malattia oligometastatica

La malattia oligometastatica è definita come uno stato di malattia metastatica limitata, intermedia tra malattia locoregionale e malattia metastatica diffusa sistematicamente (213). Il concetto di malattia oligometastatica implica che i pazienti possano beneficiare di un trattamento locale per le sedi di metastasi limitate in aggiunta alla terapia sistemica per migliorare la sopravvivenza (214). Il trattamento locoregionale per le metastasi comprende la chirurgia, la radioterapia stereotassica corporea (SBRT) o l'ablazione con radiofrequenza.

Nel 2020 la Società Europea di Radioterapia e Oncologia (ESTRO) e l'Organizzazione europea per la ricerca ed il trattamento del cancro (EORTC) hanno sviluppato una classificazione della malattia oligometastatica riconoscendo quattro scenari (215):

1. malattia oligometastatica de novo, definita come la prima diagnosi temporale di malattia oligometastatica senza una precedente storia;
2. malattia oligometastatica indotta con precedente storia di malattia polimetastatica;
3. oligoprogressione;
4. oligoricorrenza.

Recentemente sono state sviluppate Linee guida per la pratica clinica sulla definizione, la diagnosi e il trattamento del carcinoma esofagogastrico oligometastatico sulla base di una revisione della letteratura e secondo consenso di esperti nel trattamento del carcinoma esofagogastrico oligometastatico (OMEC) (216-219). Dal consenso di esperti OMEC, la malattia oligometastatica de novo è stata definita con un concetto più restrittivo come il coinvolgimento di 1 organo con ≤ 3 metastasi o 1 stazione linfonodale regionale, escluse le metastasi peritoneali.

Quesito 29. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago già trattato radicalmente e che presentano una progressione di malattia oligometastatica è indicato un approccio di trattamento locoregionale delle sedi metastatiche in associazione o meno a un trattamento chemioterapico sistemico rispetto alla sola chemioterapia palliativa?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Due studi non randomizzati cinesi hanno valutato il ruolo della radioterapia stereotassica corporea (SBRT) per la malattia oligometastatica in pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago (220-221) riportando una sopravvivenza globale mediana per i pazienti sottoposti a SBRT di 12,8 mesi e 24,6 mesi, rispettivamente. Recentemente lo studio randomizzato cinese ESO-Shanghai 13 ha indagato l'aggiunta del trattamento locoregionale alla terapia sistemica nei pazienti con carcinoma esofageo a cellule squamose e malattia oligometastatica metacrona de novo (222) caratterizzato da ≤ 4 siti metastatici in ≤ 3 diversi organi, con lesioni ≤ 5 cm. Lo studio ha randomizzato 104 pazienti per ricevere uno dei due trattamenti standard: terapia sistemica da sola o in combinazione alla terapia locoregionale. La SBRT è stata il trattamento locale prevalente, con dosi ≥ 7 Gy in ≤ 5 frazioni. Lo studio ha dimostrato un significativo beneficio per il gruppo con terapia combinata, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di 15,3 mesi rispetto ai 6,4 mesi del solo gruppo con trattamento sistemico (HR stratificato 0,26; IC95% 0,16-0,42; $p < 0,0001$). Questo miglioramento ha portato anche a un miglioramento della sopravvivenza globale: la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta nello studio rispetto a 18,6 mesi della sola terapia sistemica (HR 0,42; IC95% 0,24-0,74; $p=0,002$).

Sulla base di questi risultati la SBRT può essere presa in considerazione in aggiunta alla terapia sistemica in pazienti selezionati e per sedi con evidenza consolidata (linfonodi, polmone, fegato), secondo criteri OMEC.

Limiti: Dalla ricerca bibliografica è emerso un trial randomizzato, tuttavia di dimensioni ridotte, solo su pazienti con carcinoma squamocellulare.

Bilancio rischio/beneficio: Nei pazienti selezionati con malattia oligometastatica, l'aggiunta di trattamento locoregionale (SBRT) alla terapia sistemica migliora la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia, senza aumentare significativamente la tossicità nei trial disponibili. Tuttavia, il beneficio deve essere bilanciato con la selezione rigorosa dei pazienti, le dimensioni e la localizzazione delle lesioni, e la disponibilità di centri esperti, considerando che l'evidenza è ancora limitata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago già trattato radicalmente e che presentano una progressione di malattia oligometastatica, il panel suggerisce di utilizzare un approccio di trattamento locoregionale con SBRT delle sedi metastatiche (linfonodi, polmone, fegato) in associazione al trattamento sistemico (220-222)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

9.2 Malattia metastatica diffusa

9.2.1 Carcinoma squamocellulare

La sopravvivenza globale attesa per i pazienti con carcinoma squamoso avanzato è mediamente 10-14 mesi. Le doppiette contenenti fluoropirimidina-platino rappresentano il backbone chemioterapico più utilizzato nei paesi occidentali come prima linea di trattamento, essendo associate al migliore rapporto rischio beneficio (41, 223-231). Benché non vi siano studi randomizzati di fase III, omogenei per popolazione di pazienti, istotipo, tipologia di trattamento e linea, che confrontino una monochemioterapia con una polichemioterapia, è noto che il tasso di risposta e l'impatto in sopravvivenza delle monochemioterapie risulta molto limitato. I farmaci più comunemente utilizzati

come monoterapia, sulla base di esperienze ristrette derivanti da studi di fase II o osservazionali, sono paclitaxel, docetaxel, cisplatino, fluoropirimidine, alcaloidi della vinca e irinotecan, con risposta obiettiva tendenzialmente inferiore a 20-25% e sopravvivenza globale generalmente contenuta entro 6-10 mesi (223, 232-234).

Le doppiette contenenti platino e fluoropirimidina o taxano sono state precedentemente studiate come trattamento di I linea prevalentemente in studi di fase II e successivamente sono state selezionate come backbone di chemioterapia nei più recenti studi di chemio-immunoterapia. Negli studi con doppietta di chemioterapia sono stati registrati tassi di risposta generalmente attorno al 25-40% e una sopravvivenza globale attorno ai 10-13 mesi, con ulteriore incremento in risposte e sopravvivenza con l'associazione di doppietta chemioterapica più immune checkpoint inhibitors (vedi capitolo dedicato) (41, 223-231).

Uno studio randomizzato di fase III (GO2 trial) ha valutato un trattamento con doppietta platino-fluoropirimidina a dosaggio modulato rispetto alla terapia a dosaggio pieno, come prima linea, in pazienti anziani e/o fragili con tumore gastroesofageo. Benché i pazienti con carcinoma squamoso fossero poco rappresentati (circa 12%), lo studio ha mostrato complessivamente un buon bilancio tra efficacia e tollerabilità della terapia a dosaggio modulato, che è risultata essere fattibile e ben tollerata raggiungendo outcome di sopravvivenza accettabili (235).

Anche le triplete contenenti platino, fluoropirimidina e taxano sono state valutate in esperienze limitate senza studi di confronto affidabili con le doppiette standard nel setting avanzato di malattia. È da segnalare inoltre che, nonostante i tassi di risposta siano stati molto alti, il tasso di eventi avversi di grado 3-4 è stato molto elevato (65-90%), tanto da limitare fortemente il loro impiego in questo contesto clinico (236-238).

Tenuto conto, pertanto, del rapporto rischio/beneficio e delle attuali evidenze, la polichemioterapia e nello specifico la doppietta chemioterapica, rappresenta il trattamento di prima linea standard nel paziente in buone condizioni cliniche e in assenza di specifiche comorbidità.

Quesito 30. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago avanzato con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ e/o con PD-L1 CPS ≥ 10 , un trattamento di prima linea con cisplatino, fluoropirimidina e un inibitore del checkpoint immunitario (anti-PD-1) è raccomandato rispetto alla sola chemioterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio KEYNOTE-590 (227) di fase III randomizzato in doppio cieco su 749 pazienti con carcinoma esofageo (sia carcinoma squamocellulare che adenocarcinoma) localmente avanzato o carcinoma della giunzione gastroesofagea di tipo Siewert I, non resecabile o metastatico (indipendentemente dallo stato PD-L1), ha testato pembrolizumab o placebo associati a chemioterapia con 5-fluorouracile e cisplatino nel trattamento di prima linea. Alla prima analisi ad interim (con un follow-up mediano di 22,6 mesi), la combinazione pembrolizumab + chemioterapia si è dimostrata superiore a placebo + chemioterapia in tutti gli endpoint primari, ovvero: a) in termini di OS nei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago e PD-L1 CPS ≥ 10 , con una OS mediana di 13,9 mesi rispetto a 8,8 mesi (HR 0,57 [IC95% 0,43-0,75]; $p < 0,0001$); b) in termini di OS e PFS nei pazienti con carcinoma squamocellulare, con una OS mediana di 12,6 mesi rispetto a 9,8 mesi (HR 0,72 [IC95% 0,60-0,88]; $p = 0,0006$) e una PFS mediana di 6,3 mesi rispetto a 5,8 mesi (HR 0,65 [IC95% 0,54-0,78]; $p < 0,0001$); c) in termini di OS e PFS nei pazienti con PD-L1 CPS ≥ 10 , indipendentemente dall'istologia, con una OS mediana di 13,5 mesi rispetto a 9,4 mesi (HR 0,62 [IC95% 0,49-0,78]; $p < 0,0001$) e una PFS mediana di 7,5 mesi rispetto a 5,5 mesi (HR 0,51 [IC95% 0,41-0,65]; $p < 0,0001$); d) in termini di OS in tutta la popolazione randomizzata, con una OS mediana di 12,4 mesi rispetto a 9,8 mesi (HR 0,73 [IC95% 0,62-0,86]; $p < 0,0001$) e una PFS mediana di 6,3 mesi rispetto a 5,8 mesi (HR 0,65 [IC95% 0,55-0,76]; $p < 0,0001$). Eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 si sono verificati in 266 pazienti (72%) nel gruppo pembrolizumab + chemioterapia rispetto a 250 pazienti (68%) nel gruppo placebo + chemioterapia.

Lo studio CheckMate 648 (229, 239) di fase III su 970 pazienti con carcinoma squamocellulare precedentemente non trattato, non resecabile, avanzato, ricorrente o metastatico ha valutato l'efficacia di nivolumab + chemioterapia a base di cisplatino e 5-fluorouracile, nivolumab + ipilimumab o chemioterapia a base di cisplatino e 5-fluorouracile da sola (con una randomizzazione 1:1:1). Gli endpoint primari erano l'OS e la PFS valutate gerarchicamente prima nei pazienti con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ e poi in tutta la popolazione randomizzata. Con un follow-up minimo di 13 mesi, l'OS è risultata significativamente più lunga nel gruppo trattato con nivolumab + chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia, sia nei pazienti con espressione di PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (mediana 15,4 mesi vs 9,1 mesi; HR 0,54; IC99,5% 0,37-0,80; $p < 0,001$), sia nella popolazione complessiva (mediana 13,2 mesi vs 10,7 mesi; HR 0,74; IC99,1% 0,58-0,96; $p = 0,002$).

Anche la combinazione nivolumab + ipilimumab ha determinato un miglioramento significativo dell'OS rispetto alla sola chemioterapia nei pazienti con espressione di PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (mediana 13,7 mesi vs 9,1 mesi; HR 0,64; IC98,6% 0,46-0,90; $p = 0,001$) e nella popolazione generale (mediana 12,7 mesi vs 10,7 mesi; HR 0,78; IC98,2% 0,62-0,98; $p = 0,01$). Le curve di OS, tuttavia, si incrociano a circa 6 mesi, evidenziando una significativa proporzione di pazienti con mortalità prematura nel braccio ipilimumab + nivolumab rispetto a chemioterapia.

Tra i pazienti con espressione di PD-L1 TPS $\geq 1\%$, è stato osservato anche un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) per nivolumab + chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (HR per progressione o morte pari a 0,65; IC98,5% 0,46-0,92; $p = 0,002$), mentre tale beneficio non è stato rilevato per la combinazione nivolumab + ipilimumab rispetto alla chemioterapia (4,04 mesi contro 4,44 mesi rispettivamente; HR 1,02 (IC98,8% 0,73-1,43).

Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o 4 si sono verificati nel 47% dei pazienti trattati con nivolumab + chemioterapia, nel 32% di quelli con nivolumab + ipilimumab e nel 36% di quelli con la sola chemioterapia.

Bilancio beneficio/danno: Le evidenze derivano da 2 studi randomizzati di fase III e dimostrano che

l'aggiunta di un inibitore di PD-1 alla chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidina determina un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale. È stato inoltre osservato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione. Il profilo di sicurezza risulta complessivamente gestibile, con un aumento modesto dell'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 rispetto alla sola chemioterapia, senza evidenza di nuove tossicità inattese. Pertanto, il bilancio complessivo tra benefici e danni appare favorevole all'impiego della combinazione con anti-PD-1 in prima linea in questa popolazione. La combinazione nivolumab + ipilimumab rispetto alla sola chemioterapia non ha invece dimostrato un vantaggioso rapporto beneficio/rischio.

Limiti: Uno degli studi inclusi ha arruolato una popolazione eterogenea comprendente anche adenocarcinomi esofagei e tumori della giunzione gastroesofagea, riducendo la specificità dei risultati per il carcinoma squamoso. Inoltre, alcune analisi rilevanti derivano da sottogruppi definiti dall'espressione di PD-L1 con possibili limiti di potenza statistica. Inoltre, non tutti i sottogruppi con i cut-off rilevanti sono stati analizzati (ad es. CPS 1-9).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago metastatico, un trattamento di prima linea con pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina dovrebbe essere utilizzato nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 CPS ≥ 10. Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago metastatico un trattamento di prima linea con nivolumab in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina dovrebbe essere utilizzato nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 TPS $\geq 1\%$	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nivolumab + ipilimumab non ha ricevuto approvazione per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago sebbene tale regime sia considerato una potenziale opzione da Linee guida internazionali per i pazienti unfit per ricevere una chemioterapia in associazione.

Quesito 31. Nei pazienti con carcinoma squamoso esofageo avanzato in progressione di malattia dopo precedente chemioterapia a base di composto del platino e fluoropirimidina, un trattamento con nivolumab è raccomandato rispetto alla chemioterapia?

Nello studio ATTRACTION-3 (240) di fase III multicentrico, randomizzato, in aperto, 419 pazienti con carcinoma squamocellulare esofageo avanzato non resecabile o ricorrente refrattari o intolleranti a una precedente chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab (240 mg) o chemioterapia scelta dallo sperimentatore (paclitaxel oppure docetaxel). In questo studio, a un follow-up minimo di 17,6 mesi, l'OS è stata significativamente superiore nel gruppo nivolumab rispetto al gruppo chemioterapia (mediana 10,9 mesi [IC95% 9,2-13,3] vs 8,4 mesi [7,2-9,9]; HR 0,77; IC95% 0,62-0,96; p=0,019) con un profilo di tossicità più favorevole rispetto alla chemioterapia.

L'analisi aggiornata con un follow-up minimo di 36 mesi ha confermato il vantaggio in OS di nivolumab rispetto alla chemioterapia (OS mediana 10,9 contro 8,5 mesi; HR 0,79 [IC95% 0,64-0,97]; p=0,0264).

Bilancio beneficio/danno: Le evidenze derivanti dallo studio randomizzato di fase III ATTRACTION-3 dimostrano che nivolumab determina un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia (paclitaxel o docetaxel) nei pazienti con carcinoma squamoso esofageo avanzato in progressione dopo precedente trattamento con platino e fluoropirimidina. Il beneficio è stato confermato anche all'analisi aggiornata con follow-up più prolungato, suggerendo una durata sostenuta dell'effetto terapeutico. Inoltre, nivolumab è associato a un profilo di sicurezza più favorevole rispetto alla chemioterapia, con una minore incidenza complessiva di tossicità clinicamente rilevanti. Pertanto, il bilancio complessivo tra benefici e danni risulta favorevole all'impiego di nivolumab in questo setting terapeutico.

Limiti: Le evidenze si basano su un singolo studio randomizzato di fase III. Il disegno in aperto

potrebbe aver introdotto un potenziale rischio di bias nella gestione clinica e nella valutazione di alcuni endpoint secondari. Infine, non sono disponibili biomarcatori predittivi consolidati per identificare con precisione i pazienti con maggiore probabilità di beneficio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago metastatico in progressione dopo precedente chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, il panel raccomanda di effettuare un trattamento con nivolumab in monoterapia (240)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Oltre a nivolumab e pembrolizumab un altro inibitore di PD-1, tislelizumab, è stato testato nei pazienti con carcinoma dell'esofago squamocellulare metastatico o localmente avanzato non resecabile sia precedentemente non trattati che trattati e ha ricevuto approvazione EMA.

Lo studio di fase III RATIONALE-306 (41) ha randomizzato pazienti con carcinoma squamoso esofageo non precedentemente trattato, non resecabile, localmente avanzato o metastatico, non selezionati per l'espressione di PD-L1 a ricevere tislelizumab + chemioterapia (n=326) oppure placebo + chemioterapia (n=323). La chemioterapia consisteva in una doppietta a base di cisplatino o oxaliplatino in associazione a 5-fluorouracile o capecitabina o paclitaxel a scelta dello sperimentatore. Dopo un follow-up mediano di 16,3 mesi nel braccio con tislelizumab e di 9,8 mesi nel braccio con placebo, l'OS mediana, endpoint primario, è risultata di 17,2 mesi con tislelizumab + chemioterapia rispetto a 10,6 mesi con placebo + chemioterapia (HR stratificato pari a 0,66; IC95% 0,54-0,80), indipendentemente dallo stato di PD-L1. Riguardo agli endpoint secondari, anche la PFS mediana è risultata superiore nel braccio di trattamento con tislelizumab rispetto a placebo, con una mediana di 7,3 rispetto a 5,3 mesi (HR 0,62 [IC95 0,52-0,75]; p <0,0001). Il trattamento con tislelizumab si è associato inoltre a una percentuale maggiore di riposte obiettive secondo criteri RECIST 1.1 (63% vs 42%; OR 2,38 [IC95% 1,73-3,27]; p <0,0001).

La frequenza di eventi avversi di qualsiasi grado e di grado ≥ 3 , è stata simile tra i due gruppi. Tuttavia, nel gruppo tislelizumab + chemioterapia si è osservata una maggiore incidenza di eventi avversi severi (29% vs 19%) o tali da comportare l'interruzione del trattamento (29% vs 19%), rispetto al gruppo placebo. Nel complesso, l'incidenza di eventi correlati al tislelizumab è stata in linea con quanto osservato in altri studi con anti-PD-1 associato a chemioterapia nel carcinoma squamocellulare dell'esofago, come KEYNOTE-590 e CheckMate 648 (227, 229, 239).

I campioni tumorali dei pazienti arruolati nello studio sono stati retrospettivamente analizzati per l'espressione di PD-L1 secondo TAP (Tumor Area Positivity) score utilizzando il VENTANA PD-L1 SP263 assay.

Un'analisi esplorativa non pre-pianificata ha evidenziato che un TAP score $\geq 5\%$ è in grado di selezionare pazienti con un beneficio più marcato dall'aggiunta di tislelizumab alla chemioterapia. In questo sottogruppo (n=172 pazienti trattati con tislelizumab e n=186 con placebo), la OS mediana è risultata di 19,1 mesi con tislelizumab + chemioterapia, rispetto a 10 mesi con placebo + chemioterapia (HR 0,62; IC95% 0,49-0,79; $p < 0,0001$) e la PFS mediana di 8,2 mesi rispetto a 5,5 mesi (HR 0,50; IC95% 0,39-0,65; $p < 0,0001$). Il tasso di risposte obiettive è risultato 64% rispetto a 36% per i pazienti trattati con tislelizumab o placebo, rispettivamente.

Sulla base di quest'analisi, l'EMA e l'AIFA hanno approvato tislelizumab in combinazione a chemioterapia con un composto del platino come trattamento di prima linea nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago metastatico o localmente avanzato non resecabile con TAP score $\geq 5\%$ (seguirà quesito specifico in merito nella versione aggiornata della presente linea guida).

Per i pazienti precedentemente trattati con una chemioterapia a base di platino, lo studio di fase III randomizzato RATIONALE-302 (241) ha valutato tislelizumab rispetto alla chemioterapia (irinotecan, paclitaxel o docetaxel). Sono stati arruolati 512 pazienti, prevalentemente provenienti dall'Asia. All'analisi finale, l'OS mediana (endpoint primario) è risultata significativamente più lunga

con tislelizumab rispetto alla chemioterapia (8,6 mesi vs 6,3 mesi; HR 0,70 [IC95% 0,57-0,85] $p=0,0001$) e nei pazienti con un TAP score di PD-L1 $\geq 10\%$ (10,3 mesi vs 6,8 mesi; HR 0,54 [IC95% 0,36-0,79] $p=0,0006$). Tislelizumab è stato inoltre associato a un tasso di risposta obiettiva più elevato (20,3% vs 9,8%) e a una risposta antitumorale più duratura (durata mediana della risposta di 7,1 mesi vs 4,0 mesi con chemioterapia).

Una recente analisi di sottogruppo ha valutato l'efficacia di tislelizumab in 108 pazienti provenienti da Europa e Nord America, riportando un beneficio in OS coerente con l'analisi primaria (OS mediana di 11,2 mesi con tislelizumab vs 6,3 mesi con chemioterapia; HR 0,55 [IC95% 0,35-0,87]). L'HR è risultato simile indipendentemente dal TAP score di PD-L1 ($\geq 10\%$: HR 0,47 [IC95% 0,18-1,21]; $<10\%$: HR 0,55 [IC95% 0,30-1,01]). La PFS mediana è stata di 2,3 mesi con tislelizumab rispetto a 2,7 mesi con chemioterapia (HR 0,97; IC95% 0,64-1,47). Anche in questo sottogruppo, l'ORR è risultato superiore con tislelizumab (20,0% vs 11,3%) e la risposta è stata più duratura (DoR mediana di 5,1 mesi vs 2,1 mesi).

Sulla base di questi dati, l'EMA e l'AIFA hanno approvato tislelizumab per il trattamento dei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago metastatico o localmente avanzato non resecabile pretrattati con una chemioterapia a base di platino (seguirà quesito specifico in merito nella versione aggiornata della presente linea guida)

9.2.2 Adenocarcinoma

Quesito 32. Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago avanzato, HER2 negativo e con PD-L1 CPS ≥ 5 e/o PD-L1 ≥ 1 o ≥ 10 un trattamento di prima linea con composto del platino, fluoropirimidina e un inibitore del checkpoint immunitario (anti-PD-1) è raccomandato rispetto alla sola chemioterapia?

Lo studio di fase III randomizzato CheckMate 649 (242-243) ha valutato l'aggiunta di nivolumab alla chemioterapia (oxaliplatino e 5-FU/capecitabina) in pazienti con adenocarcinoma dell'esofago, della giunzione esofago-gastrica o gastrico. La popolazione di pazienti con adenocarcinoma dell'esofago inclusi era del 13%.

L'associazione nivolumab + chemioterapia ha determinato miglioramenti significativi sia in OS (HR 0,71 [IC98,4% 0,59-0,86]; $p < 0,0001$) che in PFS (HR 0,68 [IC98% 0,56-0,81]; $p < 0,0001$) rispetto alla chemioterapia da sola nei pazienti con PD-L1 CPS ≥ 5 (entrambi endpoint primari), con un follow-up minimo di 12,1 mesi. L'OS mediana è stata di 14,4 mesi rispetto a 11,1 mesi per i pazienti trattati con nivolumab + chemioterapia rispetto alla chemioterapia da sola e la PFS mediana rispettivamente di 7,7 mesi rispetto a 6 mesi. Si è registrato un tasso di risposta obiettiva del 60% nei pazienti con PD-L1 CPS ≥ 5 trattati con l'aggiunta di nivolumab rispetto al 45% per la chemioterapia da sola, con una durata della risposta superiore (9,5 mesi rispetto a 7 mesi).

All'analisi finale con un follow-up minimo di 36,2 mesi si è confermato il beneficio dell'aggiunta di nivolumab alla chemioterapia di prima linea nei pazienti con PD-L1 CPS ≥ 5 , con una OS mediana di 14,4 rispetto a 11,1 mesi (HR 0,70 [IC95% 0,61-0,81]) e una PFS mediana di 8,3 vs 6,1 mesi (HR 0,70 [IC95% 0,60-0,81]).

Si è osservata una maggiore incidenza di eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 (59% rispetto a 44%) e di eventi che hanno portato all'interruzione della terapia (36% rispetto a 24%) nel gruppo nivolumab + chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. Tuttavia, gli eventi avversi di grado 3-4 potenzialmente a eziologia immunologica si sono verificati in non più del 5% dei pazienti, e il profilo di sicurezza complessivo è stato considerato accettabile. Infine, il trattamento con nivolumab + chemioterapia ha mostrato un mantenimento o un miglioramento negli endpoint di qualità di vita durante il trattamento, oltre a una riduzione del rischio di deterioramento definitivo della qualità di vita (244).

Sulla base dello studio KEYNOTE-590 già descritto (227), pembrolizumab in associazione alla chemioterapia di prima linea con platino e fluoropirimidina è indicato nei pazienti con carcinoma dell'esofago o della giunzione gastroesofagea (Siewert tipo 1) metastatico o localmente avanzato non resecabile con PD-L1 CPS ≥ 10 indipendentemente dall'istologia, quindi anche nell'adenocarcinoma.

I pazienti con adenocarcinoma dell'esofago o della giunzione (di tipo Siewert 1) rappresentavano il 27% dei pazienti randomizzati nello studio.

Infine, lo studio KEYNOTE-859 (245) ha portato all'approvazione EMA e AIFA di pembrolizumab in associazione alla chemioterapia con un composto del platino e una fluoropirimidina nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea metastatico o localmente avanzato HER2 negativo non resecabile (si vedano le Linee guida sullo stomaco) con PD-L1 CPS ≥ 1 .

Da considerare che dalle analisi di sottogruppo dello studio KEYNOTE-859 e da successive analisi effettuate con particolari modelli statistici quali la ricostruzione delle curve Kaplan-Meier in specifici sottogruppi, seppure con gli inerenti bias, è emerso che il beneficio nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 CPS pari a 1-9 è limitato, e dunque l'utilizzo di pembrolizumab in questi casi deve essere attentamente ponderato sulla base dell'efficacia attesa, degli effetti collaterali e della presenza di alternative terapeutiche (246).

Bilancio benefici/danni: Le evidenze derivanti dallo studio randomizzato di fase III CheckMate 649 dimostrano che l'aggiunta di nivolumab alla chemioterapia a base di platino e fluoropirimidina determina un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con adenocarcinoma esofageo avanzato HER2 negativo e PD-L1 CPS ≥ 5 . Il trattamento combinato con immunoterapia è inoltre associato a un aumento del tasso di risposta obiettiva, a una maggiore durata della risposta e a un mantenimento o miglioramento della qualità di vita. Sebbene si osservi un aumento dell'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 e delle interruzioni di trattamento, la tossicità immuno-correlata severa risulta relativamente poco frequente e il profilo complessivo di sicurezza è considerato accettabile.

Ulteriori evidenze con pembrolizumab supportano il beneficio dell'aggiunta di un anti-PD-1 alla chemioterapia, in funzione dell'espressione di PD-L1. Pertanto, il bilancio tra benefici e danni appare favorevole all'impiego della combinazione con un inibitore di PD-1 in prima linea nei pazienti selezionati sulla base dell'espressione di PD-L1.

Limiti: I principali studi includono popolazioni eterogenee comprendenti tumori gastrici e della giunzione gastroesofagea, con una rappresentanza più limitata dei pazienti con adenocarcinoma esofageo, riducendo la specificità delle conclusioni per questa sottopopolazione. Inoltre, il beneficio clinico appare più evidente nei pazienti con livelli più elevati di espressione di PD-L1 (CPS ≥ 5 o ≥ 10), mentre nei pazienti con CPS compreso tra 1 e 9 il vantaggio risulta più limitato e incerto, rendendo più complessa la selezione ottimale dei candidati al trattamento. Le evidenze derivanti da analisi di sottogruppo o analisi esplorative devono essere interpretate con cautela per il rischio intrinseco di bias e la minore robustezza statistica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale (oltre che della giunzione esofago-gastrica e gastrico) HER2 negativo, il panel raccomanda di effettuare un trattamento con nivolumab in associazione a chemioterapia con un composto del platino e fluoropirimidina nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 CPS ≥ 5. Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago distale (oltre che della giunzione esofago-gastrica e gastrico) HER2 negativo, un trattamento con pembrolizumab in associazione a chemioterapia con un composto del platino e fluoropirimidina dovrebbe essere utilizzato nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 CPS ≥ 10. Nei pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert tipo I, HER2 negativo, un trattamento con pembrolizumab in associazione a chemioterapia con un composto del platino e fluoropirimidina dovrebbe essere utilizzato nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 CPS ≥ 1.	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

10. Trattamento della popolazione anziana e non fit per trattamento intensivo

Dati del Registro SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (247) in pazienti di età >65 anni sembrano indicare come anche un trattamento combinato CT/RT (schemi a base di cisplatino) risulti fattibile in pazienti anziani adeguatamente selezionati, senza significative differenze in termini di complicanze o mortalità post-operatoria rispetto alla sola chirurgia, e possa offrire un potenziale beneficio terapeutico. A questo proposito si segnala l'esperienza condotta nell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas (248) in 312 pazienti sottoposti tra il 1997 ed il 2002 ad esofagectomia dopo chemioradioterapia preoperatoria. In particolare, veniva confrontato l'outcome dei pazienti con età >70 anni vs pazienti più giovani. I dati nella popolazione anziana evidenziano tassi di mortalità equivalente (3%) e anche in termini di complicanze maggiori non vi erano differenze significative. Negli "elderly" veniva però riportata una maggiore frequenza di aritmie cardiache ed una maggiore necessità di trasfusioni di sangue dopo l'intervento chirurgico.

Gli effetti di una terapia d'induzione CT o CRT preoperatoria su mortalità e morbidità in età ≥ 70 anni con carcinoma dell'esofago localmente avanzato è stata oggetto di revisione della casistica personale da parte del gruppo di Padova (249): sebbene complicanze cardiovascolari e polmonari siano risultate più frequenti negli anziani, i dati comparativi non hanno evidenziato significativi incrementi di mortalità e complicanze post-operatorie indicando come l'età avanzata di per sé non vada considerata controindicazione ad un approccio terapeutico preoperatorio. A simili conclusioni giunge un'analisi retrospettiva (250) nella quale non si sono dimostrate differenze in mortalità e morbidità post-operatoria tra pazienti di età >70 anni e quelli più giovani, quando indirizzati a chirurgia dopo trattamento CRT neoadiuvante; in particolare, la presenza nella popolazione anziana di comorbidità cardiaca, diabete o elevato indice di Charlson non ha influenzato i tempi di degenza, le complicanze post-chirurgiche e la mortalità.

Sebbene il trattamento combinato CRT dello studio CROSS (102) sia stato generalmente ben tollerato (tossicità di grado 3-4 pari a 23%), l'età media dei pazienti arruolati corrispondeva a 69 anni (range 36-79 anni); inoltre, non essendo stata condotta una sotto-analisi specifica per fasce d'età, risulta complesso generalizzare i risultati di efficacia e tollerabilità nella popolazione anziana.

Per i pazienti anziani e/o con comorbidità multiple non operabili dal punto di vista medico la dose di 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni rimane un'alternativa appropriata a 41,4 Gy, che rappresenta una dose di prescrizione ragionevole per intento preoperatorio.

In sintesi, dagli studi clinici sinora condotti, sembra risultare come l'età non rappresenti di per sé una controindicazione oltre che per la chirurgia anche per il trattamento combinato chemioradioterapico esclusivo. Tuttavia, emerge la necessità di introdurre nella pratica clinica una valutazione geriatrica multidimensionale ("Comprehensive Geriatric Assessment", CGA) attualmente considerata e consigliata da molte associazioni oncologiche (SIOG, EORTC, NCCN, ASCO, Linee guida AIOM "Tumori dell'anziano") come strumento principale per definire le condizioni di fragilità del paziente anziano e per meglio predire morbidità e mortalità dei diversi approcci terapeutici in questo specifico setting di pazienti (251-252).

Quesito 33. Nei pazienti con carcinoma dell'esofago avanzato, fragili per età e/o comorbidità ma fit per un trattamento di combinazione, un regime chemioterapico a base di oxaliplatino e fluoropirimidina a dose adattata può essere considerato in alternativa al regime a dosaggio pieno?

Dalla revisione della letteratura, 2 studi si sono rivelati essere rispondenti a questo quesito (235, 253), in considerazione del fatto che i pazienti anziani e non fit per trattamento oncologico attivo non sono di solito inseriti negli studi clinici. Per quanto riguarda i pazienti anziani inseriti negli studi clinici, inoltre, bisogna considerare che i dati risultano essere comunque relativi a pazienti fit che soddisfano i criteri di inclusione degli studi stessi.

Lo studio di fattibilità e fase II 321GO ha randomizzato pazienti con tumori gastroesofagei avanzati non fit per ricevere un trattamento chemioterapico con schedule convenzionali (tripletta

chemioterapica a dosaggio pieno), a ricevere terapia con EOX, Capox o capecitabina da sola (randomizzazione 1:1:1), tutte all'80% della dose (253). Lo studio ha reclutato 55 pazienti in 6 centri oncologici inglesi tra il 2009 e il 2011, con età mediana di 75 anni, 11% dei pazienti affetti da neoplasia squamosa, 44% con primitività esofagea (16% giunzione gastroesofagea, 40% stomaco e 2% non conosciuto). Lo studio ha riportato una PFS di 5,4 versus 5,6 versus 3 mesi e OS di 8,1 versus 9,5 versus 3,6 mesi nei bracci di trattamento con EOX, Capox o capecitabina, rispettivamente. Inoltre, lo studio ha introdotto come nuovo endpoint l'utilità del trattamento (good overall treatment utility, OTU), definito come assenza di evidenza clinica o radiologica di progressione e assenza di effetti negativi maggiori in termini di tossicità e accettabilità del trattamento da parte del paziente. Sulla base dei risultati di questo studio, gli autori hanno concluso che il reclutamento di pazienti anziani e/o fragili affetti da tumori gastroesofagei è possibile e fattibile nell'ambito di studi clinici randomizzati. La doppietta chemioterapica con Capox è risultato essere lo schema chemioterapico di scelta per gli studi successivi.

Facendo seguito ai risultati dello studio 321GO, lo studio di fase III, multicentrico, open-label e di non inferiorità GO2 ha incluso pazienti affetti da tumore gastroesofageo localmente avanzato o metastatico e non pretrattato secondo due tipi di randomizzazione: intensità del trattamento chemioterapico, confrontando lo schema Capox a diversi dosaggi (livello A: oxaliplatino 130 mg/m² G1 q21 e capecitabina 625 mg/m² due volte al giorno G1-21; livello B: 80% della dose del livello A; livello C: 60% della dose); chemioterapia versus terapia di supporto nei pazienti nei quali l'indicazione per la chemioterapia era incerta (livello C versus terapia di supporto) (235). Gli obiettivi dello studio sono stati: PFS (primario) e OTU (secondario) per la parte di intensità della chemioterapia e OS per la parte chemioterapia-terapia di supporto. Lo studio ha coinvolto 514 pazienti nella parte di intensità chemioterapica (età mediana di 76 anni) e 45 pazienti nella parte chemioterapia-terapia di supporto (età mediana di 79 anni), arruolati in 61 centri oncologici inglesi tra il 2014 e il 2017. I

pazienti presentavano un tumore primitivo esofageo nel 38% e 48,9% dei casi, rispettivamente, ed istologia squamosa nell'11,3% e 20% dei casi.

Lo studio ha dimostrato che il regime chemioterapico con Capox al 60% della dose (livello C) è non inferiore in termini di sopravvivenza rispetto al dosaggio pieno (livello A; HR (C-A): 1,1 [IC95% 0,90-1,33]; HR (B-A): 1,09 [IC95% 0,89-1,32]), riportando minori effetti collaterali e miglior OTU rispetto ai dosaggi 80% e dosaggio pieno (livello B e A). Nei pazienti con indicazione incerta alla chemioterapia (bracci chemioterapia-terapia di supporto), la chemioterapia con doppietta Capox a dosaggio 60% ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale di questi pazienti, sebbene in modo non statisticamente significativo (HR 0,69; IC95% 0,35-1,48). Pertanto, questo studio rappresenta la prima evidenza che ridurre il dosaggio chemioterapico in pazienti anziani o fragili non comporta una compromissione della sopravvivenza e può essere, quindi, utilizzato con sicurezza.

Bisogna, comunque, considerare che tutti questi pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione multidimensionale per la definizione della fragilità e ad una valutazione geriatrica prima di essere candidati a trattamento chemioterapico.

Limiti: I risultati relativi a tale quesito sono basati su un unico studio di fase III condotto in un'unica nazione (sebbene multicentrico). Lo studio GO2 ha selezionato i pazienti sulla base di diversi strumenti per valutare la fragilità dei pazienti (eterogenei) e, in assenza di strumenti oggettivi, sulla base del giudizio clinico soggettivo dell'oncologo (paziente candidato a terapia standard oppure non fit per tale trattamento). Inoltre, la valutazione geriatrica utilizzata nello studio è riportata essere esclusivamente osservazionale. Lo studio ha utilizzato una schedula chemioterapica che non è la schedula standard per lo schema Capox, scelta sulla base dei risultati dello studio 123GO. Basso numero di pazienti nel braccio chemioterapia versus terapia palliativa che influenza l'interpretazione dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Considerando la scarsità dei dati relativi alla popolazione oggetto del quesito, in quanto tali pazienti non sono inseriti di solito negli studi clinici registrativi, lo studio GO2

rappresenta un'importante evidenza in questa popolazione. Pertanto, nella pratica clinica, sebbene con le limitazioni elencate, nei pazienti con carcinoma dell'esofago avanzato, fragili per età e/o comorbidità, ma fit per un trattamento di combinazione, un regime chemioterapico a base di oxaliplatino e fluoropirimidina a dose adattata può essere considerato in alternativa al regime a dosaggio pieno.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma dell'esofago avanzato, fragili per età e/o comorbidità, ma fit per un trattamento di combinazione, il panel suggerisce di utilizzare un regime chemioterapico a base di oxaliplatino e fluoropirimidina a dose adattata in alternativa al regime a dosaggio pieno (235, 253)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

11. Follow-up

La strategia di follow-up per i pazienti con tumore esofageo sottoposto a chirurgia R0 resta ad oggi controversa. Complessivamente, l'85-90% delle recidive di malattia avviene entro i primi 2 anni dal termine del trattamento (254-256). Tuttavia, dal follow-up a lungo termine dello studio CROSS, viene confermato come vi sia una quota di recidive a distanza oltre i 3-5 anni dal trattamento. Tra i pazienti con recidiva a distanza, nel braccio chemioradioterapia più chirurgia, il 13% delle recidive veniva riscontrato oltre il terzo anno e il 6% oltre il quinto anno; proporzioni simili (13% e 2% rispettivamente) venivano riportate nel braccio di sola chirurgia (254). Sempre dal follow-up a lungo termine dello studio CROSS possiamo osservare come il pattern di recidiva sia differente tra i due bracci: i pazienti trattati con chemioradioterapia neoadiuvante più chirurgia presentavano nel 27% dei casi recidive a distanza, nell'8% recidive locali e nel 13% recidive miste, al contrario i pazienti trattati con sola chirurgia presentavano tassi del 28%, 18% e 22%, per le rispettive categorie di recidiva (254). Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio ESOPeC che arruolava pazienti con adenocarcinoma esofageo localmente avanzato resecabile. Con la strategia di FLOT perioperatorio veniva riportato un maggior numero di recidive locali isolate ma un minor numero di recidive a distanza isolate rispetto alla strategia di chemioradioterapia preoperatoria; al contrario, le recidive miste erano simili nei due bracci di trattamento (147). Benché la probabilità di recidiva sia correlata allo stadio patologico, non sono disponibili studi prospettici randomizzati che valutino l'impatto in sopravvivenza di un follow-up strutturato, né che valutino l'effetto di programmi di follow-up differenziati sulla base del rischio di recidiva. Pertanto, non è possibile fornire un programma di follow-up universalmente accettato per questi pazienti. Panel di esperti sottolineano comunque l'importanza, nel paziente asintomatico, di visite cliniche con raccolta di anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni e ogni 6-12 mesi nei successivi 3 anni. Dopo il quinto

anno non vi sono evidenze che la prosecuzione del follow-up si associ a un beneficio, rimane tuttavia rilevante la sensibilizzazione del paziente verso il riconoscimento di sintomi sospetti.

Dal momento che i pazienti sottoposti a chirurgia esofagea sono ad alto rischio di sviluppare sequele nutrizionali, disturbi gastrointestinali, patologie relate ai fattori di rischio e bisogni psicosociali, si assiste spesso alla necessità di un approccio multidisciplinare che affronti in maniera proattiva le esigenze potenzialmente emergenti.

Il follow-up periodico può rivestire un ruolo nei seguenti casi:

- controllo delle complicanze precoci e/o tardive post-chirurgia o CT/RT;
- valutazione nutrizionale ed eventuale trattamento della malnutrizione;
- supporto psicosociale;
- sensibilizzazione del paziente ad adottare stili di vita atti a ridurre l'esposizione a fattori di rischio.

A questo proposito, una revisione della letteratura su pazienti con carcinoma esofageo ha evidenziato un tasso di secondi tumori che varia dall'8,3% al 27,1%. In particolare, nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago veniva riportata un'alta associazione con tumori correlati a fattori di rischio comuni (ad es. fumo, alcol, ecc.) come tumori del distretto testa-collo e tumori del polmone (257). In aggiunta, una revisione sistematica della letteratura ha focalizzato l'attenzione sui tumori del distretto testa-collo in pazienti con diagnosi di carcinoma squamoso dell'esofago, anche nell'ottica di eventuali strategie di prevenzione. Prendendo in esame 20 studi giapponesi veniva riscontrata un'incidenza complessiva di carcinomi testa-collo del 6,7% distribuiti equamente tra sincroni e metacroni (258).

Gli esami di imaging (TC e/o PET) non trovano un'utilità nei pazienti con tumore in stadio precoce (pTis e pT1a N0) sottoposti a chirurgia R0, sulla scorta del bassissimo rischio di ripresa di malattia. Rimane invece controversa l'utilità per gli stadi dal pT1b e/o N+ in poi, non essendovi studi che ne documentino un reale impatto sulla sopravvivenza. Tuttavia, è noto che i singoli centri comunemente adottano strategie di follow-up varie, che includono spesso TC a cadenza semestrale nei primi 2-3

anni e successivamente a cadenza annuale fino al quinto anno. Sebbene non vi sia una documentata evidenza di beneficio rispetto ad effettuare accertamenti di imaging esclusivamente a richiamo clinico, panel di esperti sottolineano come l'evolversi dei trattamenti sistemici per la malattia avanzata possa supportare l'utilità di una diagnosi precoce di recidiva di malattia in pazienti potenzialmente candidabili a trattamenti di I linea.

Il ruolo della EGDS rimane limitato nel follow-up del paziente asintomatico sottoposto a chirurgia R0. Al contrario, nel paziente sottoposto a trattamento endoscopico per carcinoma esofageo in stadio iniziale (Tis, T1a e T1b) per il quale, in caso di recidiva di malattia, troverebbero indicazione trattamenti potenzialmente curativi, la EGDS ha un ruolo rilevante, possibilmente con cadenza iniziale a 3-6 mesi e successivamente annuale (259-261).

Un altro contesto clinico meritevole di follow-up riguarda il paziente sottoposto a chemio-radioterapia definitiva, in cui la chirurgia di salvataggio può rivestire un ruolo potenzialmente curativo. In questo caso, una sorveglianza attiva a cadenza trimestrale, basata su visite cliniche, endoscopie con biopsie e TC, può rivestire un ruolo rilevante nell'individuazione delle recidive locali per pazienti potenzialmente candidabili a una chirurgia di salvataggio (191, 262-263). La cadenza dei controlli varia molto sulla base delle esperienze dei singoli centri. A titolo esemplificativo, uno studio condotto negli USA prevedeva controlli endoscopici e di imaging (TC - PET/TC) a cadenza trimestrale per il primo anno, semestrale per i successivi 2 anni e annuale per i 2 anni successivi (191). Lo studio olandese SANO trial ha valutato l'impatto della sorveglianza attiva dopo chemioradioterapia definitiva in pazienti con carcinoma esofageo. I pazienti venivano sottoposti a valutazione clinica della risposta (PET/TC, EGDS con biopsie bite-on-bite, EUS $\pm$ FNA) ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 4 mesi nel secondo anno, ogni 6 mesi nel terzo anno e annualmente nel quarto e quinto anno (263).

Sebbene non possano essere fornite delle raccomandazioni sostenute da evidenza di grado elevato, il panel suggerisce il seguente schema di follow-up:

Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni e ogni 6-12 mesi nei successivi 3 anni	<i>* opinione espressa dal panel</i>
TC (collo)-torace-addome-pelvi	Non sono raccomandati nei pazienti con tumore in stadio precoce pTis, pT1aN0 sottoposti a trattamento radicale. Sebbene non ci siano studi che abbiano confermato un impatto in sopravvivenza del follow-up con TC rispetto all'esecuzione alla comparsa di sintomi, nei pazienti con tumore dallo stadio pT1b e/o N+ in poi trattati con chirurgia radicale una TC a cadenza semestrale nei primi 2-3 anni e successivamente a cadenza annuale fino al quinto anno può essere presa in considerazione al fine di diagnosticare precocemente la recidiva. Nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia definitiva una sorveglianza attiva a cadenza trimestrale con TC, in associazione alla visita clinica, endoscopia con biopsia può essere presa in considerazione	
EGDS	Nei pazienti sottoposti a trattamento endoscopico per tumore in stadio iniziale (Tis, T1a e T1b) l'EGDS dovrebbe essere eseguita ogni 3-6 mesi per i primi 2-3 anni e successivamente annuale. Nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia definitiva una sorveglianza attiva a cadenza trimestrale che includa endoscopia con biopsia può essere presa in considerazione.	

Valutazione delle complicanze	Durante il follow-up, è raccomandato il controllo delle complicanze precoci e/o tardive post chirurgia o CT/RT, valutazione nutrizionale ed eventuale trattamento della malnutrizione, supporto psicosociale e sensibilizzazione del paziente ad adottare stili di vita atti a ridurre l'esposizione a fattori di rischio.	
Dopo i primi 5 anni	Nell'ottica di una migliore razionalizzazione delle attività, dopo il 5° anno il paziente dovrebbe essere indirizzato al medico di medicina generale. Rimane rilevante la sensibilizzazione del paziente verso il riconoscimento di sintomi sospetti.	

Bibliografia

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today> [accessed 15/15/2024].
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3):209-49.
3. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023; 14(1):3-11.
4. AIOM. I numeri del cancro in Italia, 2022. Intermedia Edizioni. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf
5. Conway E, Wu H, Tian L. Overview of risk factors for esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(23):5604.
6. Xie SH, Lagergren J. A global assessment of the male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016; 7(25):38876-83.
7. Lander S, Lander E, Gibson MK. Esophageal cancer: overview, risk factors, and reasons for the rise. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023; 25(11):275-9.
8. Zhang X, Zheng X, Gao R, et al. Role of diet in the risks of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: an updated umbrella review. *Eur J Nutr*. 2024; 63(5):1413-24.
9. Inoue-Choi M, Ramirez Y, O'Connell C, et al. Hot beverage intake and oesophageal cancer in the UK Biobank: prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2025; 132(7):652-9.
10. Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017; 541(7636):169-75.
11. Petrelli F, De Santi G, Rampulla V, et al. Human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 infection and esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021; 147(10):3011-23.
12. Onochi K, Shiga H, Takahashi S, et al. Risk factors linking esophageal squamous cell carcinoma with head and neck cancer or gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2019; 53(4):e164-e170.
13. van de Ven S, Bugter O, Hardillo JA, et al. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(10):1304-11.
14. Antonios K, Aintabi D, McNally P, et al. Development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025; 8(3):e70168.
15. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(7):1046-1055.e8.
16. Wiklund AK, Santoni G, Yan J, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma after helicobacter pylori eradication treatment in a population-based multinational cohort study. *Gastroenterology*. 2024; 167(3):485-492.e3.
17. López-Gómez M, Morales M, Fuerte R, et al. Prevalence of helicobacter pylori infection among patients with esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2024; 30(29):3479-87.
18. Gao H, Li L, Zhang C, et al. Systematic review with meta-analysis: association of helicobacter pylori infection with esophageal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019:1953497.

19. Li X, Gao C, Yang Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(3):270-81.
20. Marques de Sá I, Pereira AD, Sharma P, et al. Systematic review of the published guidelines on Barrett's esophagus: should we stress the consensus or the differences? *Dis Esophagus.* 2020; 30:doaa115.
21. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2023; 55(12):1124-46.
22. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, et al. The effect of endoscopic surveillance in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018; 154(8):2068-2086.e5.
23. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117(4):559-87.
24. Clermont M, Falk GW. Clinical guidelines update on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(8):2122-8.
25. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(4):850-5.
26. Roumans CAM, van der Bogt RD, Steyerberg EW, et al. Adherence to recommendations of Barrett's esophagus surveillance guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2020; 52(1):17-28.
27. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021; 53(11):1174-88.
28. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019 (WHO Classification of Tumour Series, 5th Edition; vol. 1).
29. Fassan M, Grillo F, Parente P, et al. The current success of precision oncology relies on precision diagnostics: how quality and quantity of endoscopic biopsies impact cancer patient outcome. *Dig Liver Dis.* 2025; 57(9):1826-9.
30. Parente P, Grillo F, Vanoli A, et al. A charming molecular profile in the wrong tissue: the pathologist in the era of molecular diagnostics in the gastrointestinal tract. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023; 23(12):1045-7.
31. International Collaboration on Cancer Reporting (2021). Carcinoma of the oesophagus histopathology reporting guide, 2nd Edition. Available from: <http://www.iccrcancer.org/datasets/published-datasets/digestive-tract/carcinoma-of-the-oesophagus>
32. International Collaboration on Cancer Reporting (2021). Endoscopic resection of the oesophagus and oesophagogastric junction histopathology reporting guide, 2nd Edition. Available from: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/digestive-tract/endoscopic-resection-of-the-oesophagus>
33. Walch HS, Borpatragohain R, Jee J, et al. Clinical implications of The Cancer Genome Atlas molecular classification system in esophagogastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2025; 31(10):1912-21.

34. Businello G, Angerilli V, Lonardi S, et al. Current molecular biomarkers evaluation in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: pathologist does matter. *Updates Surg.* 2023;75(2):291-303.
35. Angerilli V, Ghelardi F, Nappo F, et al. Claudin-18.2 testing and its impact in the therapeutic management of patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinomas: a literature review with expert opinion. *Pathol Res Pract.* 2024; 254:155145.
36. Wang G, Zhang W, Jiang W, et al. Overexpression of her-2 associated with the progression of esophageal cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(128):1972-8.
37. Gullo I, Grillo F, Molinaro L, et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer. *Endosc Int Open.* 2015; 3(2):E165-70.
38. Mastracci L, Grillo F, Parente P, et al. PD-L1 evaluation in the gastrointestinal tract: from biological rationale to its clinical application. *Pathologica.* 2022; 114(5):352-64.
39. Angerilli V, Fassan M, Parente P, et al. A practical approach for PD-L1 evaluation in gastroesophageal cancer. *Pathologica.* 2023; 115(2):57-70.
40. Liu C, Fang F, Kong Y, et al. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol.* 2023; 18(1):48.
41. Xu J, Kato K, Hubner R, Park SR, Kojima T, Ishihara R, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, Wu H, Wang L, Yan S, Shi J, Kadva A, Yoon HH. First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Programmed Death-Ligand 1 Expression $\geq 1\%$: A Retrospective Analysis of RATIONALE-306. *Adv Ther.* 2025 May;42(5):2269-2284.
42. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024; 385:e078876.
43. Fassan M, Scarpa A, Remo A, et al. Current prognostic and predictive biomarkers for gastrointestinal tumors in clinical practice. *Pathologica.* 2020; 112(3):248-59.
44. Aslanian HR, Muniraj T, Nagar A, et al. Endoscopic ultrasound in cancer staging. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2024; 34(1):37-49.
45. Su F, Zhu M, Feng R, Li Y. ME-NBI combined with endoscopic ultrasonography for diagnosing and staging the invasion depth of early esophageal cancer: a diagnostic meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1):343.
46. Foley KG, Christian A, Fielding P, Lewis WG, Roberts SA. Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation. *Clin Radiol.* 2017; 72(8):693.e1-693.e7.
47. Foley KG, Franklin J, Jones CM, et al. The impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of patients with oesophageal cancer: an update of a systematic review. *Clin Radiol.* 2022; 77(5):e346-e355.
48. Li X, Wang Y, Kong M, Lin J. Systematic review and meta-analysis of endoscopic ultrasonography in staging diagnosis of esophageal cancer after neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2022; 13(4):1525-40.
49. de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7):1156-71.

50. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2020; 271(2):245-56.
51. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology.* 1983; 146(2):433-8.
52. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 98(3):547-57.
53. Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(8):954-60.
54. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer.* 2005; 103(1):148-56.
55. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004; 45(6):980-7.
56. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(8):988-92.
57. Gertsen EC, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, et al. 18F-Fludeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: a multicenter prospective Dutch cohort study (PLASTIC). *JAMA Surg.* 2021; 156(12):e215340.
58. Riedel M, Stein HJ, Mounyam L, et al. Extensive sampling improves preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by supracarinal esophageal cancer: a prospective study in 166 patients. *Chest.* 2001; 119(6):1652-60.
59. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2241-52.
60. Brierley JD, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken L, eds. *TNM Classification of malignant tumours (9th edition).* Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2025.
61. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40(5):2898-913.
62. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021; 40(7):4745-61.
63. Low DE, Allum W, De Manzoni G, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019; 43(2):299-330.
64. Zheng H, Kang N, Huang Y, et al. Endoscopic resection versus esophagectomy for early esophageal cancer: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2021; 10(6):2653-62.
65. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer, 2017.
66. Kuppusamy MK, Low DE; International Esodata Study Group (IESG). Evaluation of international contemporary operative outcomes and management trends associated with esophagectomy: a 4-year study of >6000 patients using ECCG definitions and the online Esodata Database. *Ann Surg.* 2022; 275(3):515-25.
67. Nguyen CL, Tovmassian D, Isaacs A, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2024; 37(6):12.

68. Gertler R, Stein HJ, Schuster T, Rondak IC, Höfler H, Feith M. Prevalence and topography of lymph node metastases in early esophageal and gastric cancer. *Ann Surg.* 2014; 259(1):96-101.
69. Jiang H, Tian B, Gao Y, et al. Risk and pathologic factors of recurrence after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2024; 100(6):1006-1019.e10.
70. Xu W, Liu XB, Li SB, et al. Prediction of lymph node metastasis in superficial esophageal squamous cell carcinoma in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2020; 33(12):doaa032.
71. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc.* 2015; 29:1888-96.
72. Ishihara R, Oyama T, Abe S, Kim JS, et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2017; 52(7):800-8.
73. Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(8):1862-9. doi: 10.1007/s10620-014-3098-2. Epub 2014 Mar 12.
74. Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2009; 41(9):751-7.
75. ASGE standards of practice committee; Forbes N, Elhanafi SE, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2023; 98(3):271-84.
76. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021; 34(4):081.
77. Fujiyoshi Y, Khalaf K, He T, et al. Comparison of EMR versus endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2024; 100(5):817-828.e5.
78. Doumbe-Mandengue P, Pellat A, Belle A, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early esophageal adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023; 47(6):102138.
79. Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y et al. Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands. Analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. *Cancer* 2000; 89: 248-54.
80. Katada C, Muto M, Momma K et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae – a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007; 39:779-83.
81. Moriya H, Ohbu M, Kobayashi N et al. Lymphatic tumor emboli detected by D2–40 immunostaining can more accurately predict lymphnode metastasis. *World J Surg.* 2011; 35:2031-7.
82. Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, et al. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy* 2006; 38:149-56.

83. Newton AD, Predina JD, Xia L, et al. Surgical management of early-stage esophageal adenocarcinoma based on lymph node metastasis risk. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(1):318-25.
84. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma: a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann. Surg.* 2011; 253:271-8.
85. Lorenz D, Origer J, Pauthner M et al. Prognostic risk factors of early esophageal adenocarcinomas. *Ann Surg.* 2014; 259:469-76.
86. Griffin SM, Burt AD, Jennings NA. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2011; 254:731-6; discussion 736-7.
87. Abe S, Ishihara R, Takahashi H, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest. Endosc.* 2019; 89:1120-8.
88. Probst A, Aust D, Markle B, et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014; 47:113-21.
89. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86:600-7.
90. Endo M, Yoshino K, Kawano T, et al. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*. 2000; 13:125-9.
91. Kato K, Ito Y, Nozaki I, et al. Parallel-group controlled trial of surgery versus chemoradiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*. 2021; 161(6):1878-1886.e2.
92. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011; 12(7):681-92.
93. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013; 49(15):3149-58.
94. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2074-84.
95. 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.
96. Goense L, Visser E, Haj Mohammad N, et al. Role of neoadjuvant chemoradiotherapy in clinical T2N0M0 esophageal cancer: a population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(5):620-5.
97. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23):2416-22.
98. Mota FC, Ceconello I, Takeda FR, Tustumi F, Sallum RAA, Bernardo WM. Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *Int J Surg*. 2018; 54:176-81.
99. Kidane B, Korst RJ, Weksler B, et al. Neoadjuvant therapy vs upfront surgery for clinical T2N0 esophageal cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2019; 108:935-44.
100. Capovilla G, Moletta L, Pirobon ES, et al. Optimal treatment of cT2N0 esophageal carcinoma: is upfront surgery really the way? *Ann Surg Oncol*. 2021; 28:8387-97.

101. Jin Z, Chen D, Chen M, et al. (Neo)adjuvant chemoradiotherapy is beneficial to the long-term survival of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *World J Surg.* 2022; 46(1):136-46.
102. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, 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(9):1090-8.
103. Peters GW, Talcott W, Peters NV, et al. Pre-operative chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for operable locally-advanced esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2023; 14(3):1181-92.
104. Yoon HH, Ou FS, Soori GS, et al. Induction versus no induction chemotherapy before neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in oesophageal adenocarcinoma: a multicentre randomised phase II trial (NCCTG N0849 (Alliance)). *Eur J Cancer* 2021; 150:214-23.
105. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2844-9.
106. Eisterer W, DE Vries A, Kendler D, et al. Triple induction chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. A phase II study. *Anticancer Res.* 2011; 31(12):4407-12.
107. Kato K, Machida R, Ito Y, et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2024; 404(10447):55-66.
108. Wang HH, Steffens EN, Kats-Ugurlu G, et al. Potential predictive immune and metabolic biomarkers of tumor microenvironment regarding pathological and clinical response in esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2024; 31(1):433-51.
109. Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, et al. Role of repeat 18F-fluoro- deoxyglucose positron emission tomography examination in predicting pathologic response following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2015; 150(6):555-62.
110. van Rossum PSN, Fried DV, Zhang L, et al. The value of (18) F-FDG PET before and after induction chemotherapy for the early prediction of a poor pathologic response to subsequent pre-operative chemoradiotherapy in oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(1):71-80.
111. Li C, Lin J-W, Yeh H-L, et al. Good prediction of treatment responses to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer based on preoperative inflammatory status and tumor glucose metabolism. *Sci Rep.* 2021; 11(1):11626.
112. Lee J, Choi JY, Lim SW, et al. Utility of positron emission-computed tomography for predicting pathological response in resectable oesophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2021; 58(5):1019-26.
113. Arnett ALH, Merrell KW, Macintosh EM, et al. Utility of (18) F-FDG PET for predicting histopathologic response in esophageal carcinoma following chemoradiation. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(1):121-8.
114. Piessen G, Robb WB, Petyt G, et al. Ineffectiveness of 18f-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumour response after completion of neoadjuvant chemoradiation in oesophageal cancer. *Eur Surg Res.* 2013; 50(2):195-6.

115. Dewan A, Sharma SK, Dewan AK, et al. Impact on radiological and pathological response with neoadjuvant chemoradiation and its effect on survival in squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *J Gastrointest Cancer*. 2017; 48(1):42-9.
116. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):225-39.
117. Noordman BJ, Shapiro J, Spaander MC, et al. Accuracy of detecting residual disease after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer (preSANO trial): rationale and protocol. *JMIR Res Protoc*. 2015; 4:e79.
118. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:965-74.
119. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, et al. Accuracy of F-FDG PET/CT in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2019; 60(11):1553-9.
120. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002; 346(15):1128-37.
121. Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, et al. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(5):1055-63.
122. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg*. 2012; 256(1):95-103.
123. Busweiler LA, Wijnhoven BP, van Berge Henegouwen MI, et al. Early outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Br J Surg*. 2016; 103(13):1855-63.
124. Voeten DM, Busweiler LAD, van der Werf LR, et al. Outcomes of esophagogastric cancer surgery during eight years of surgical auditing by the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA). *Ann Surg*. 2021; 274(5):866-73.
125. Sakowitz S, Bakhtiyar SS, Mallick S, Benharash P. Travel to high-volume centers and survival after esophagectomy for cancer. *JAMA Surg* 2025; 160(1):19-27.
126. Voeten DM, Gisbertz SS, Ruurda JP, et al. Overall volume trends in esophageal cancer surgery results from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Ann Surg*. 2021; 274(3):449-58.
127. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2. 2024.
128. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(10):992-1004.
129. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139(3):612-20.
130. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. 2008; 248(4):549-56.
131. Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on overall survival in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019; 269(2):261-8.

132. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, Schippers C, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2019; 269(4):621-30.
133. Tangoku A, Yoshino S, Abe T, et al. Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2004; 18(3):383-9.
134. Takeda FR, et al. Transmediastinal esophagectomy: a new minimally invasive technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149(5):1423-9.
135. Masuda Y, Leong EKF, So JBY, et al. A systematic review and meta-analysis of mediastinoscopy-assisted transhiatal esophagectomy (MATHE). *Surg Oncol.* 2024; 53:102042.
136. Dabsha A, Elkhartbotly IAMH, Yaghmour M, et al. Novel mediastinoscope-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(7):4030-9.
137. Lv L, Hu W, Ren Y, et al. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016; 9:6751-62.
138. Kauppila JH, Xie S, Johar A, et al. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2017; 104(9):1131-40.
139. Szakó L, Németh D, Farkas N, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer: the superiority of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(30):4201-10.
140. Taioli E, Schwartz RM, Lieberman-Cribbin W, et al. Quality of life after open or minimally invasive esophagectomy in patients with esophageal cancer-a systematic review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 29(3):377-90.
141. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(2):152-62.
142. Patton A, Davey MG, Quinn E, et al. Minimally invasive vs open vs hybrid esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2024; 37(12):doae086.
143. Liu CY, Hsu PK, Hsu HS, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in esophageal cancer with or without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus.* 2020; 33(9):doz114.
144. Wu J, Chen QX, Teng LS, et al. Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97(2):446-53.
145. Yang YS, Wang YC, Deng HY, et al. Prognostic value of circumferential resection margin in T3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Transl Med.* 2018; 6(15):303.
146. O'Farrell NJ, Donohoe CL, Muldoon C, et al. Lack of independent significance of a close (<1 mm) circumferential resection margin involvement in esophageal and junctional cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(8):2727-33.
147. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, et al. Perioperative chemotherapy or preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2025; 392(4):323-35.
148. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10184):1948-57.

149. Hong ZN, Huang Z, Weng K, et al. Does time to esophagectomy following neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma affect outcomes? *Front Immunol.* 2022; 13:1036396.
150. Hong ZN, Gao L, Weng K, et al. Safety and feasibility of esophagectomy following combined immunotherapy and chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis. *Front Immunol.* 2022; 13:836338.
151. Ye G, Pan G, Zhu X, et al. Prolonged time interval from neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy to surgery is related to unimproved pathological response and poor survival prognosis for esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2025; 25(1):223.
152. Qin Q, Xu H, Liu J, et al. Does timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation affect outcomes? A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 59:11-8.
153. Karthyarth MN, Mathew A, Ramachandra D, et al. Early versus delayed surgery following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Esophagus.* 2023; 20(3):390-401.
154. Tie H, He F, Shen J, et al. Prolonged interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy does not benefit the outcome in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2018; 31(1):1-9.
155. Lin G, Han SY, Xu YP, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies. *Dis Esophagus.* 2016; 29(8):1107-14.
156. Chidambaram S, Owen R, Sgromo B, et al. Delayed Surgical Intervention After Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer: (DICE) Study. *Ann Surg.* 2023; 278(5):701-8.
157. Nilsson K, Klevebro F, Sunde B, Rouvelas I, et al. Oncological outcomes of standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer in the multicentre, randomised, controlled NeoRes II trial. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):1015-1024. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.010. Epub 2023 Aug 30.
158. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch.* 2018; 472(2):175-86.
159. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994; 73(11):2680-6.
160. Saliba G, Detlefsen S, Carneiro F, et al. Tumor regression grading after neoadjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of an international Delphi consensus survey. *Hum Pathol.* 2021; 108:60-7.
161. Tsekrekos A, Vieth M, Ndegwa N, et al. Interobserver agreement of a gastric adenocarcinoma tumor regression grading system that incorporates assessment of lymph nodes. *Hum Pathol.* 2021; 116:94-101.
162. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4330-7.
163. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10):2310-7.

164. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007; 25(10):1160-8.
165. van der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by active surveillance versus standard surgery for oesophageal cancer (SANO trial): a multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025; 26(4):425-36.
166. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, et al. Cervical esophageal cancer: a population-based study. *Head Neck*. 2015; 37(6):808-14.
167. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg*. 2009; 96(3):258-66.
168. Panhofer P, Springer C, Izay B, et al. Influence of resection extent on morbidity in surgery for squamous cell cancer at the pharyngoesophageal junction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013; 398(2):221-30.
169. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pottgen C. Long-term results of definitive chemoradiation in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus*. 2014; 27(7):678-84.
170. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008; 26(7):1086-92.
171. Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized phase II study of pet response-adapted combined modality therapy for oesophageal cancer: mature results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(25):2803-15.
172. Safran HP, Winter K, Ilson DH, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23:259-69.
173. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021; 156:721-9.
174. Engel S, Awerbuch A, Kwon D, et al. Optimal radiation dosing in concurrent neoadjuvant chemoradiation for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2019; 10:391-9.
175. Li Y, Liu H, Sun C, et al. Comparison of clinical efficacy of neoadjuvant chemoradiation therapy between lower and higher radiation doses for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 111:405-16.
176. Haque W, Verma V, Butler EB, et al. Radiation dose in neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer: patterns of care and outcomes from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9:80-9.
177. Ising MS, Marino K, Trivedi JR, et al. Influence of neoadjuvant radiation dose on patients undergoing esophagectomy and survival in locally advanced esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23:670-8.
178. Kastelowitz N, Marsh MD, McCarter M, et al. Impact of radiation dose on postoperative complications in esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Front Oncol*. 2021; 11:614640.

179. Worrell SG, Towe CW, J AD, Machtay M, et al. Higher doses of neoadjuvant radiation for esophageal cancer do not affect the pathologic complete response rate or survival: a propensity-matched analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27:500-8.
180. Nehlsen AD, Lehrer EJ, Resende-Salgado L, et al. Comparison of pathologic complete response rates and oncologic outcomes in patients with surgically resectable esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation to 50.4 Gy vs 41.4 Gy. *Cureus*. 2021; 13:e19233.
181. Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:1098-102.
182. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2005; 77:247-53.
183. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, et al. Hybrid IMRT for treatment of cancers of the lung and esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71:1408-18.
184. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2014; 9:191.
185. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39:2816-24.
186. Crehange G, M'Vondo C, Bertaut A, et al. Exclusive chemoradiotherapy with or without radiation dose escalation in esophageal cancer: multicenter phase 2/3 randomized trial CONCORDE (PRODIGE-26). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 111:S5.
187. Wu AJ et al. Expert consensus contouring guidelines for IMRT in esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (IJROBP)*. 2015; 92(4):911-20.
188. Valentini V, Cellini F, Riddell A, et al. ESTRO ACROP guidelines for the delineation of lymph nodal areas in upper gastrointestinal malignancies. *Radiother Oncol*. 2021; 164:92-7.
189. Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4(2):82-9.
190. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Eng J Med*. 1992; 326:1593-8.
191. 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(3):305-14.
192. de Vos-Geelen J, Hoebbers FJP, Geurts SME, et al. A national study to assess outcomes of definitive chemoradiation regimens in proximal esophageal cancer. *Acta Oncol*. 2020; 59(8):895-903.
193. 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(5):1167-74.
194. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997; 15(1):277-84.

195. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis. *Ann Surg*. 2017; 265(3):481-91.
196. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(13):1191-203.
197. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999; 281(17):1623-7.
198. Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in the non-surgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(4):930-42.
199. Munro AJ. Oesophageal cancer: a view over overviews. *Lancet*. 2004; 364(9434):566-8.
200. Araujo CM, Sohuami L, Gil RA. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67:2258-61.
201. Roussel A, Haeghele P, Paillot B, et al. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1994; 13:199.
202. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. 1998; 21:462-5.
203. Gwynne S, Hurt C, Evans M, et al. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer – a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23:182-8.
204. Ishikura S, Nikei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003; 21:2697-702.
205. Takahari D, Kato K, Hamaguchi T, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for stage II, III (non-T4) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2008; abstr 103.
206. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2008; 99(10):1586-92.
207. Watanabe M, Mine S, Yamada K, et al. Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 62(11):685-92.
208. Ma X, Zhao K, Guo W, et al. Salvage lymphadenectomy versus salvage radiotherapy/chemoradiotherapy for recurrence in cervical lymph node after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(2):624-9.
209. Depypere L, Lerut T, Moons J, et al. Isolated local recurrence or solitary solid organ metastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road. *Dis Esophagus*. 2017; 30(1):1-8.
210. Sugawara K, Oka D, Hara H, et al. Survival outcomes of esophageal cancer patients with recurrence after curative treatments. *BMC Cancer* 2023; 23:1051.
211. Parry K, Visser E, van Rossum PS, et al. Prognosis and treatment after diagnosis of recurrent esophageal carcinoma following esophagectomy with curative intent. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(Suppl 3):S1292-300.

212. Mitamura A, Tsujinaka S, Nakano T, et al. Treatment strategies for locoregional recurrence in esophageal squamous-cell carcinoma: an updated review. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(14):2539.
213. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8e10.
214. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6):378e82.
215. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1):e18-28.
216. Kroese TE, van Rossum PSN, Nilsson M, et al. Study protocol for the OligoMetastatic Esophagogastric Cancer (OMEC) project: a multidisciplinary European consensus project on the definition and treatment for oligometastatic esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2023; 49(1):21-8.
217. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Schoppman SF, et al. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: a Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer*. 2023; 185:28-39.
218. Kroese TE, Bronzwaer S, van Rossum PSN, et al. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis, and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer (OMEC-4). *Eur J Cancer*. 2024; 114062.
219. Kroese TE, Bronzwaer S, van Rossum PSN, et al. Oligometastatic esophagogastric cancer: does it exist and how do we treat it? *Curr Oncol Rep*. 2025; 27:30-6.
220. Liu Q, Zhu Z, Chen Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiation therapy for patients with oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 108(3):707-15.
221. Zhao W, Ke S, Cai X, et al. Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: an open-label, single-arm, phase II trial. *Radio Oncol*. 2023; 184:109679.
222. Liu Q, Chen J, Lin Y, et al. Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024; 9(1):45-55.
223. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997; 33(8):1216-20.
224. Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al. Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31(9):419-23.
225. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J*. 2000; 6(5):316-23.
226. Zhang X, Shen L, Li J, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31(1):29-33.
227. Sun JM, Shen L, Shah MA, 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(10302):759-71.

228. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 326(10):916-25.
229. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(5):449-62.
230. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022; 40(3):277-288.e3.
231. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2022; 377:e068714.
232. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15(6):955-9.
233. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(5):898-902.
234. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14(1):164-70.
235. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: the GO2 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(6):869-77.
236. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 1998; 16(5):1826-34.
237. Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, et al. Triplet chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for unresectable advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: phase I/II trial results. *Oncotarget*. 2019; 10(8):847-55.
238. Yamasaki M, Miyata H, Tanaka K, et al. Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology*. 2011; 80:307-13.
239. Kato K, Doki Y, Chau I, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med*. 2024; 13(9):e7235.
240. Kato K, Cho BC, Takahashi M, 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(11):1506-17.
241. Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(26):3065-76.
242. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10294):27-40.

243. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42(17):2012-20.
244. Moehler M, Xiao H, Blum SI, et al. Health-related quality of life with nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer or esophageal adenocarcinoma from CheckMate 649. *J Clin Oncol*. 2023; 41(35):5388-99.
245. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(11):1181-95.
246. Leone AG, Mai AS, Fong KY, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. *ESMO Open*. 2024; 9(11):103962.
247. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER-Medicare Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(2):482-9.
248. Rice DC, Correa AM, Vaporciyan AA, et al. Preoperative chemoradiotherapy prior to esophagectomy in elderly patients is not associated with increased morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(2):391-7; discussion 391-7.
249. Ruol A, Portale G, Zaninotto G, et al. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(5):1186-92.
250. 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(5):1372-6.
251. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002; 20(2):494-502.
252. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 55(3):241-52.
253. Hall PS, Lord SR, Collinson M, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer*. 2017; 116(4):472-8.
254. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18):1995-2004.
255. Rodríguez-Camacho E, Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, et al. Characteristics and pattern of recurrence after curative surgery in oesophageal cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(9):539-46.
256. Ni W, Yang J, Deng W, et al. Patterns of recurrence after surgery and efficacy of salvage therapy after recurrence in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):144
257. Nandy N, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with esophageal cancer: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(9):1055-65.

-
258. van de Ven S, Bugter O, Hardillo JA, et al. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(10):1304-11.
259. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2022; 54(6):591-622.
260. Berger A, Rahmi G, Perrod G, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter Western study. *Endoscopy*. 2019; 51(4):298-306.
261. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014; 146(3):652-60.
262. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(30):3400-5.
263. Eyck BM, van der Wilk BJ, Noordman BJ, et al. Updated protocol of the SANO trial: a stepped-wedge cluster randomised trial comparing surgery with active surveillance after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Trials*. 2021; 22(1):345.



Appendice 1: Evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)



Quesito 12

Dovrebbe chemioradioterapia neoadiuvante vs chemioterapia neoadiuvante essere utilizzato per i pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT1-4 o N1-3 M0

POPULATION:	In pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT1-4 o N1-3 M0
INTERVENTION:	Chemioradioterapia neoadiuvante
COMPARISON:	Chemioterapia neoadiuvante
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Risposta patologica completa; Tasso di resezione R0; Tasso di complicanze post-operatorie; Tasso di mortalità post-operatoria
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	POPOLAZIONE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno dichiarato

Valutazione

Problem Is the problem a priority?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Per il carcinoma squamocellulare esofageo localmente avanzato, la chirurgia rimane l'approccio fondamentale di cura. Diversi studi hanno confrontato le strategie preoperatorie per la malattia localmente avanzata con utilizzo di chemioterapia o chemioradioterapia, spesso includendo sia l'istologia dell'adenocarcinoma che del carcinoma squamocellulare. Questi studi hanno dimostrato che il trattamento in aggiunta alla chirurgia è in grado di migliorare i risultati in termini di outcome. La chemioradioterapia seguita dalla chirurgia è lo standard di cura per il carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato. A partire dallo studio di fase III RTOG (US Radiation Therapy Oncology Group 85-01), che aveva dimostrato la superiorità della chemioradioterapia (Cisplatino/5FU + 50 Gy) rispetto alla sola radioterapia (64 Gy) sia nei carcinomi squamocellulari che negli adenocarcinomi esofagei inclusi nello studio (OS mediana 12,5 vs 8,9 mesi, OS a 5 anni: 13% vs 0%) [Cooper 1999], da allora, la chemioradioterapia preoperatoria è stata valutata in 6 studi randomizzati sul cancro esofageo rispetto alla sola chirurgia [van Hagen 2012, Bosset 1997, Burmeister 2005, Urba 2001, Walsh 1996, Tepper 2008]. Tre di questi studi hanno rivelato un beneficio in termini di sopravvivenza per questo approccio [Walsh 1996, Tepper 2008, van Hagen 2012]. Successivamente, lo studio CROSS ha stabilito un nuovo standard di cura, che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per la chemioradioterapia preoperatoria, consistente in 5 sedute a cadenza settimanale di carboplatino/paclitaxel + 41.4 Gy, rispetto alla sola chirurgia [van Hagen 2012,	

	Shapiro 2015]. Lo studio ha dimostrato che la chemioradioterapia preoperatoria ha migliorato i tassi di resezione R0 (92% vs 67%; $P < 0,001$), il tasso di pCR (23% per adenocarcinoma e 49% per SCC) e l'OS rispetto alla sola chirurgia (OS mediana, 49,4 vs 24,0 mesi; 3 OS a due anni, 58% vs 44%; $P = 0,003$). Vale la pena notare che il tasso di pCR del 49% nel carcinoma squamocellulare è il più alto mai riportato in uno studio di fase III, e anche il tasso di pCR del 23% per gli adenocarcinomi si confronta favorevolmente con altri studi di fase II e III. Studi più recenti hanno valutato approcci di trattamento che prevedevano un potenziamento della chemioterapia preoperatoria e omissione della radioterapia (J Quin et al Nature Medicine 2024, K Kato et al Lancet 2024). <u>Tali studi non hanno incluso pazienti con stadiazione cT4.</u>	
--	--	--

Desirable effects

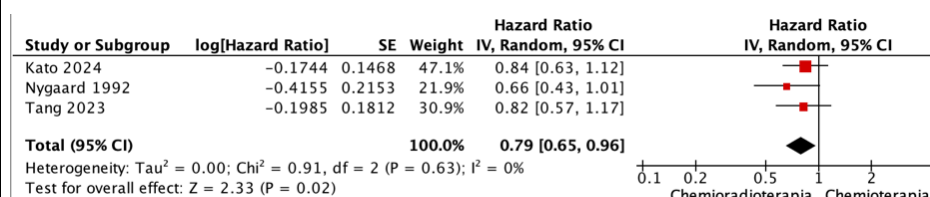
How substantial are the desirable anticipated effects?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive																																													
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2024. Dopo la rimozione dei duplicati e l'analisi full-text è stata inclusa una revisione sistematica e metanalisi di 7 RCT, che ha incluso pazienti affetti da neoplasia dell'esofago localmente avanzato (4 RCT per istotipo squamocellulare) sottoposti a trattamento neoadiuvante chemioradioterapico rispetto a trattamento neoadiuvante chemioterapico. <table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Com-menti</th></tr><tr><th>Rischio con chemioterapia neoadiuvante</th><th>Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante</th></tr><tr><td rowspan="2">Overall survival</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">HR 0.80 (0.68 a 0.94)</td><td rowspan="2">(6 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>0 per 100</td><td>NaN per 100 (-- a --)</td></tr><tr><td rowspan="2">Progression free survival</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">HR 0.78 (0.66 a 0.93)</td><td rowspan="2">(5 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>0 per 100</td><td>NaN per 100 (-- a --)</td></tr><tr><td rowspan="2">Risposta patologica completa</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">RR 9.81 (6.04 a 15.94)</td><td rowspan="2">1184 (6 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^b</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>3 per 100</td><td>28 per 100 (17 a 46)</td></tr><tr><td rowspan="2">Tasso di resezione R0</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">RR 1.09 (1.04 a 1.14)</td><td rowspan="2">1280 (7 RCT)¹</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>82 per 100</td><td>89 per 100 (85 a 93)</td></tr></table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Com-menti	Rischio con chemioterapia neoadiuvante	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante	Overall survival	Popolazione in studio		HR 0.80 (0.68 a 0.94)	(6 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta		0 per 100	NaN per 100 (-- a --)	Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.78 (0.66 a 0.93)	(5 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		0 per 100	NaN per 100 (-- a --)	Risposta patologica completa	Popolazione in studio		RR 9.81 (6.04 a 15.94)	1184 (6 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^b		3 per 100	28 per 100 (17 a 46)	Tasso di resezione R0	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.04 a 1.14)	1280 (7 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta		82 per 100	89 per 100 (85 a 93)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Com-menti																																					
	Rischio con chemioterapia neoadiuvante	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante																																													
Overall survival	Popolazione in studio		HR 0.80 (0.68 a 0.94)	(6 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta																																										
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)																																													
Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.78 (0.66 a 0.93)	(5 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																										
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)																																													
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		RR 9.81 (6.04 a 15.94)	1184 (6 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																																										
	3 per 100	28 per 100 (17 a 46)																																													
Tasso di resezione R0	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.04 a 1.14)	1280 (7 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta																																										
	82 per 100	89 per 100 (85 a 93)																																													

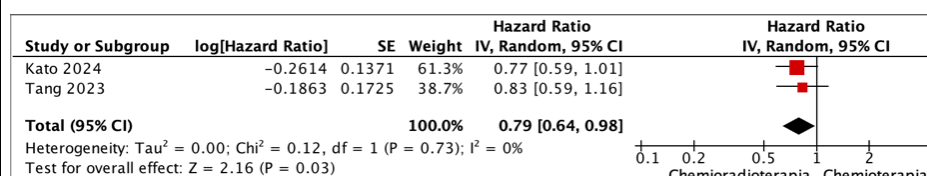
1. Liang, Z., Chen, T., Li, W., Lai, H., Li, L., Wu, J., Zhang, H., Fang, C..
Efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; Jan 19 2024.

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per ampio intervallo di confidenza.

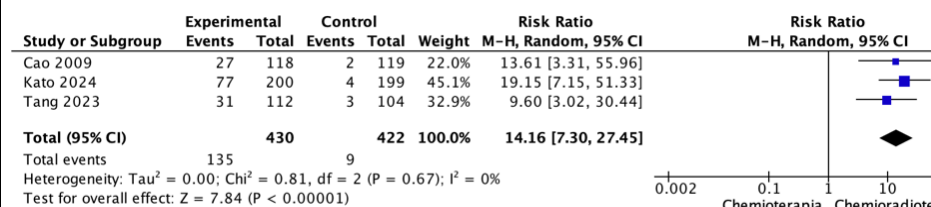
Overall survival



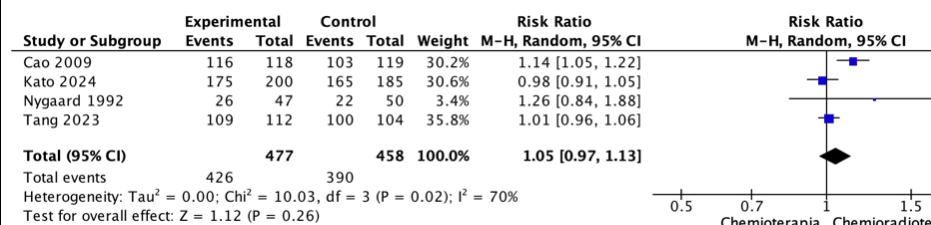
Progression free survival



Risposta patologica completa



R0



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

Giudizi

Ricerca delle prove di evidenza

Considerazioni
aggiuntive

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2024. Dopo la rimozione dei duplicati e l'analisi full-text è stata inclusa una revisione sistematica e metanalisi di 7 RCT, che ha incluso pazienti affetti da neoplasia dell'esofago localmente avanzato (4 RCT per istotipo squamocellulare) sottoposti a trattamento neoadiuvante chemioradioterapico rispetto a trattamento neoadiuvante chemioterapico.

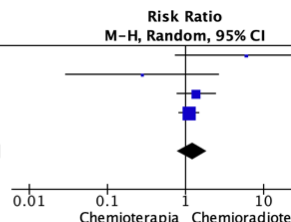
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemioterapia neoadiuvante	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante				
Tasso di complicanze post-operatorie	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.85 a 1.37)	1104 (6 RCT) ¹	⊕⊕⊕ ○ Modera ^a	
	19 per 100	21 per 100 (16 a 26)				
Tasso di mortalità post-operatoria	Popolazione in studio		RR 2.06 (1.17 a 3.63)	1130 (6 RCT) ¹	⊕⊕⊕ ○ Modera ^a	
	3 per 100	6 per 100 (4 a 11)				

1. Liang, Z., Chen, T., Li, W., Lai, H., Li, L., Wu, J., Zhang, H., Fang, C.. Efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore); Jan 19 2024.

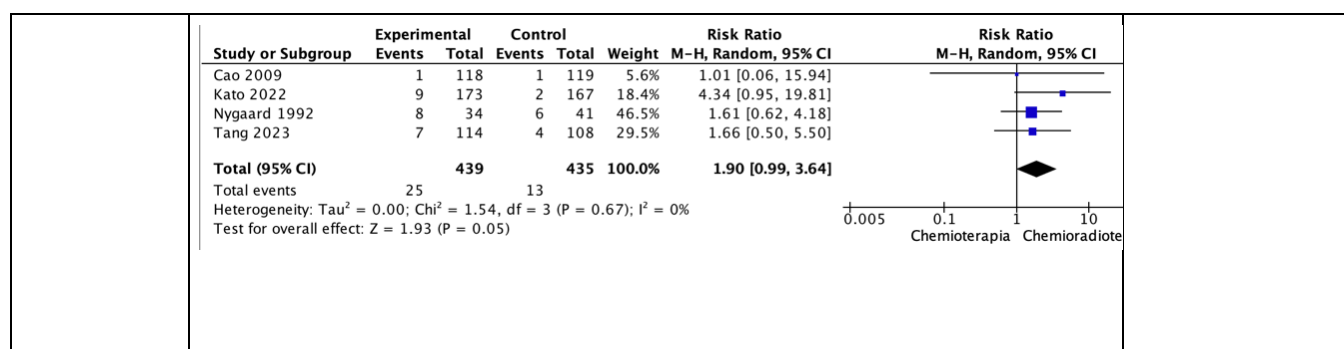
- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias

Complicanze post-operatorie

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Cao 2009	6	118	1	119	4.1%	6.05 [0.74, 49.49]		
Kato 2022	1	200	3	167	3.5%	0.28 [0.03, 2.65]		
Nygaard 1992	16	34	14	41	34.4%	1.38 [0.79, 2.40]		
Tang 2023	54	114	46	108	58.0%	1.11 [0.83, 1.49]		
Total (95% CI)		466		435	100.0%	1.22 [0.79, 1.89]		
Total events	77		64					
Heterogeneity: Tau ² = 0.06; Chi ² = 4.39, df = 3 (P = 0.22); I ² = 32%								
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)								



Mortalità post-operatoria



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come MODERATA per rischio di selection bias e imprecisione delle stime.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	Il panel si è espresso con giudizio di possibile importante incertezza o variabilità in quanto probabilmente gli esiti valutati non rispecchiano gli obiettivi del trattamento nella visione dei pazienti. Sarebbe importante valutare negli esiti anche la qualità di vita e gli esiti a lungo termine in caso di lungosopravvivenuti.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Equity What would be the impact on health equity?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il voto ha riportato tale esito in quanto l'intervento (chemioradioterapia) è già di comune pratica clinica per il trattamento di questi pazienti e pertanto non inficia l'equità dell'accesso ai trattamenti
Acceptability Is the intervention acceptable to key interest-holders?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel si è espresso con giudizio probabilmente accettabile per la chemioradioterapia, in quanto tale approccio rientra già nella comune pratica clinica per il trattamento di questi tipi di tumori

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel si è espresso con tale giudizio in quanto tale approccio è già di comune pratica clinica per il trattamento di questi tipi di tumore.

Summary of judgements

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

Conclusioni

Recommendation

La chemioradioterapia neoadiuvante vs. chemioterapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT1-4 o N1-3 M0 può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Justification

in stadio cT1-4 o N1-3 M0, a fronte di un beneficio modesto, effetti collaterali considerati minimi, sulla base di un'evidenza delle prove moderata, un trattamento chemioradioterapico preoperatorio può essere preferibile rispetto alla sola chemioterapia.

Subgroup considerations

Lo studio giapponese randomizzato di fase III NExT, incluso nella presente analisi, ha confrontato l'efficacia del trattamento neoadiuvante con triplice chemioterapia con cisplatino, 5-fluorouracile e docetaxel (NeoCF+D) e del trattamento neoadiuvante con duplice chemioterapia con cisplatino e 5-fluorouracile associata a radioterapia (NeoCF+RT) rispetto a un trattamento con duplice chemioterapia con cisplatino e 5-fluorouracile (NeoCF), nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato (escludendo lo stadio clinico cT4) e con età ≤75 anni. Un confronto tra NeoCF+D rispetto a NeoCF+RT era stato programmato solo nel caso in cui entrambi i trattamenti sarebbero risultati superiori a NeoCF, non verificatosi (solo NeoCF+D è risultato significativamente superiore a NeoCF). Tuttavia, in un'analisi post-hoc si è osservata una tendenza a una migliore sopravvivenza globale per NeoCF+D rispetto a NeoCF+RT, non statisticamente significativa (sopravvivenza globale a 3 anni 72.1% vs 68.3%, mediana NR anni vs 7 anni; HR 0.80, 95%CI: 0.59-1.10), mentre il tasso di risposta patologica completa era superiore per NeoCF+RT (38.5%) rispetto a NeoCF+D (19.8%) e NeoCF (2%).

Sulla base di questi dati, nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato non cT4, un trattamento con triplice chemioterapia neoadiuvante con schema NeoCF+D potrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati (ad esempio controindicazioni o tossicità attesa elevata da RT) rispetto a un trattamento con chemioradioterapia neoadiuvante con schema NeoCF+RT nei pazienti con condizioni cliniche permissive per ricevere triplice chemioterapia.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Quesito 23

Dovrebbe un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio vs chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia essere utilizzato per pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0)

POPULATION:	Pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0)
INTERVENTION:	Un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio
COMPARISON:	Chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia
MAIN OUTCOMES:	Tasso di sopravvivenza a 5 anni; Mortalità post-operatoria; Tasso di complicanze polmonari; Perdita dell'anastomosi; Tasso di R0
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Valutazione

Problem Is the problem a priority?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
○ No ○ Proba - bly no ○ Proba - bly yes ● Yes ○ Varie - s ○ Don't - know	Il trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale è il trattamento di scelta per i pazienti con carcinoma squamocellulare localmente avanzato e operabile dell'esofago, sostenuto da dati solidi come quelli dello studio CROSS. Fino al 50% dei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago ottiene una risposta completa al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante (Hagen et al., NEJM 2012), sollevando dubbi sull'utilità della chirurgia in tutti i pazienti. Nei pazienti in cui la chirurgia può essere particolarmente complessa e rischiosa, come i pazienti con tumore dell'esofago cervicale, un trattamento di chemioradioterapia definitiva seguito da sorveglianza attiva ed eventuale chirurgia di salvataggio in caso di persistenza/recidiva di malattia è preferito ed associato ad outcomes simili alla chirurgia in elezione (Gkika E et al, Dis Esophagus. 2014;27(7):678-84). Per le localizzazioni non cervicali, dove l'intervento è meno complesso, seppure gravato da complicanze e impatto sulla qualità di vita non trascurabili, l'equivalenza tra le due strategie non è così chiara. Inoltre, la sicurezza dell'esofagectomia posticipata dopo chemioradioterapia è stata in passato messa in discussione: l'esofagectomia di salvataggio dopo chemioradioterapia definitiva con dosi di radioterapia pari o superiori a 50 Gy è associata a tassi più elevati di complicanze (Chidambaram et al, Ann Surg 2023).	
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive

○ Trivial

○ Small

● Moderate

○ Large

○ Various

○ Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2024. Dopo la rimozione dei duplicati è stata inclusa una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 9 studi osservazionali di natura retrospettiva che confrontassero l'esofagectomia di salvataggio rispetto all'esofagectomia pre-pianificata dopo trattamento chemio-radioterapico.

I dati si riferiscono a pazienti affetti da carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato e operabile.

Il beneficio dell'intervento è stato giudicato dal panel come moderato sulla base dei risultati forniti.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia	Rischio con un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio				
Tasso di sopravvivenza a 5 anni	Popolazione in studio		OR 0.53 (0.24 a 1.20)	407 (5 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	39 per 100	26 per 100 (14 a 44)				
Tasso di R0	Popolazione in studio		OR 0.63 (0.40 a 0.98)	820 (9 studi osservazionali) ¹	⊕⊕○○ Bassa	
	84 per 100	77 per 100 (69 a 84)				

1. Petric, J., Handshin, S., Bright, T., Watson, D. I.. Planned oesophagectomy after chemoradiotherapy versus salvage oesophagectomy following definitive chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis.ANZ J Surg; Apr 2023.

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias, considerata la natura osservazionale degli studi

b. La certezza nelle prove è stata abbassata per importante eterogeneità tra i risultati

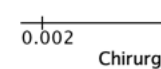
c. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuto all'ampio intervallo di confidenza.

Tasso di sopravvivenza a 5 anni

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Mitchell 2020	12	33	35	112	23.5%	1.26 [0.56, 2.84]
Miyata 2009	7	25	17	40	20.0%	0.53 [0.18, 1.54]
Shiraishi 2021	4	21	17	43	17.8%	0.36 [0.10, 1.25]
Sohda 2019	8	35	27	41	20.8%	0.15 [0.06, 0.43]
Takeuchi 2010	10	37	5	20	17.9%	1.11 [0.32, 3.86]
Total (95% CI)		151		256	100.0%	0.53 [0.24, 1.20]
Total events	41		101			
Heterogeneity: Tau ² = 0.55; Chi ² = 11.64, df = 4 (P = 0.02); I ² = 66%						
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)						

0.010.1

Chirurgia di

Tasso di R0						
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Chao 2009	17	27	161	191	19.0%	0.32 [0.13, 0.76]
Mitchell 2020	32	35	36	41	7.7%	1.48 [0.33, 6.70]
Miyata 2009	29	33	99	112	11.6%	0.95 [0.29, 3.14]
Nakamura 2004	18	27	17	28	13.2%	1.29 [0.43, 3.90]
Shiraishi 2021	30	37	17	20	8.0%	0.76 [0.17, 3.31]
Sohda 2019	14	21	34	43	12.0%	0.53 [0.16, 1.70]
Takeuchi 2010	20	25	31	40	11.0%	1.16 [0.34, 3.97]
Tomimaru 2006	16	24	23	26	8.1%	0.26 [0.06, 1.14]
Zhou 2021	24	30	56	60	9.4%	0.29 [0.07, 1.10]
Total (95% CI)		259		561	100.0%	0.63 [0.40, 0.98]
Total events	200		474			
Heterogeneity: Tau ² = 0.07; Chi ² = 9.51, df = 8 (P = 0.30); I ² = 16%						
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)						
						

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

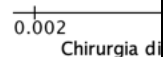
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza						Considerazioni aggiuntive																																				
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varie ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2024. Dopo la rimozione dei duplicati è stata inclusa una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 9 studi osservazionali di natura retrospettiva che confrontassero l'esofagectomia di salvataggio rispetto all'esofagectomia pre-pianificata dopo trattamento chemio-radioterapico. I dati si riferiscono a pazienti affetti da carcinoma squamocellulare dell'esofago localmente avanzato e operabile.						Gli effetti collaterali anticipati dell'intervento sono stati giudicati dal panel come elevati sulla base dei risultati forniti.																																				
<table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr><tr><th>Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia</th><th>Rischio con un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio</th></tr><tr><td rowspan="2">Mortalità post-operatoria</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">OR 3.17 (1.71 a 5.91)</td><td rowspan="2">820 (9 studi osservazionali)¹</td><td rowspan="2"> ⊕○○○ ○ Molto bassa^a </td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>4 per 100</td><td>13 per 100 (7 a 22)</td></tr><tr><td rowspan="2">Tasso di complicanze polmonari</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">OR 2.42 (1.63 a 3.60)</td><td rowspan="2">730 (8 studi osservazionali)¹</td><td rowspan="2"> ⊕○○○ ○ Molto bassa^b </td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>16 per 100</td><td>32 per 100 (24 a 41)</td></tr><tr><td rowspan="2">Perdita dell'anastomosi</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">OR 1.88 (1.06 a 3.33)</td><td rowspan="2">730 (8 studi osservazionali)¹</td><td rowspan="2"> ⊕○○○ ○ </td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>12 per 100</td><td>20 per 100 (12 a 30)</td></tr></table>								Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia	Rischio con un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio	Mortalità post-operatoria	Popolazione in studio		OR 3.17 (1.71 a 5.91)	820 (9 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa^a		4 per 100	13 per 100 (7 a 22)	Tasso di complicanze polmonari	Popolazione in studio		OR 2.42 (1.63 a 3.60)	730 (8 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa^b		16 per 100	32 per 100 (24 a 41)	Perdita dell'anastomosi	Popolazione in studio		OR 1.88 (1.06 a 3.33)	730 (8 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○		12 per 100	20 per 100 (12 a 30)
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																																					
	Rischio con chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia	Rischio con un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio																																									
Mortalità post-operatoria	Popolazione in studio		OR 3.17 (1.71 a 5.91)	820 (9 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa^a																																						
	4 per 100	13 per 100 (7 a 22)																																									
Tasso di complicanze polmonari	Popolazione in studio		OR 2.42 (1.63 a 3.60)	730 (8 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa^b																																						
	16 per 100	32 per 100 (24 a 41)																																									
Perdita dell'anastomosi	Popolazione in studio		OR 1.88 (1.06 a 3.33)	730 (8 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ ○																																						
	12 per 100	20 per 100 (12 a 30)																																									

					Molto bassa ^b	
--	--	--	--	--	--------------------------	--

1. Petric, J., Handshin, S., Bright, T., Watson, D. I.. Planned oesophagectomy after chemoradiotherapy versus salvage oesophagectomy following definitive chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg; Apr 2023.
- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuto all'ampio intervallo di confidenza.
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias, considerata la natura osservazionale degli studi

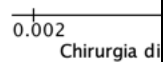
Mortalità post-operatoria

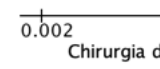
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Chao 2009	6	27	15	191	35.0%	3.35 [1.17, 9.57]
Mitchell 2020	3	35	3	41	13.9%	1.19 [0.22, 6.30]
Miyata 2009	4	33	4	112	18.5%	3.72 [0.88, 15.80]
Nakamura 2004	2	27	1	28	6.4%	2.16 [0.18, 25.32]
Shiraishi 2021	3	37	0	20	4.3%	4.16 [0.20, 84.65]
Sohda 2019	3	21	0	43	4.3%	16.46 [0.81, 334.83]
Takeuchi 2010	2	25	2	40	9.4%	1.65 [0.22, 12.54]
Tomimaru 2006	3	24	0	26	4.2%	8.63 [0.42, 176.32]
Zhou 2021	2	30	0	60	4.1%	10.61 [0.49, 228.38]
Total (95% CI)		259		561	100.0%	3.17 [1.71, 5.91]
Total events	28		25			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 4.11$, $df = 8$ ($P = 0.85$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 3.64$ ($P = 0.0003$)						


 0.002
Chirurgia di

Tasso di complicanze polmonari

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Chao 2009	9	27	22	191	18.6%	3.84 [1.54, 9.59]
Mitchell 2020	14	35	7	41	13.9%	3.24 [1.12, 9.33]
Miyata 2009	10	33	25	112	20.8%	1.51 [0.64, 3.60]
Nakamura 2004	6	27	4	28	8.0%	1.71 [0.43, 6.91]
Shiraishi 2021	12	37	3	20	7.9%	2.72 [0.67, 11.11]
Sohda 2019	7	21	7	43	10.5%	2.57 [0.76, 8.68]
Takeuchi 2010	11	25	10	40	13.7%	2.36 [0.81, 6.84]
Tomimaru 2006	5	24	3	26	6.4%	2.02 [0.43, 9.55]
Total (95% CI)		229		501	100.0%	2.42 [1.63, 3.60]
Total events	74		81			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.73$, $df = 7$ ($P = 0.91$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 4.39$ ($P < 0.0001$)						


 0.002
Chirurgia di

Perdita dell'anastomosi						
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Chao 2009	4	27	2	191	8.4%	16.43 [2.85, 94.74]
Mitchell 2020	4	35	5	41	11.8%	0.93 [0.23, 3.77]
Miyata 2009	13	33	25	112	21.7%	2.26 [0.99, 5.18]
Nakamura 2004	6	27	3	28	10.7%	2.38 [0.53, 10.70]
Shiraishi 2021	4	37	3	20	9.6%	0.69 [0.14, 3.43]
Sohda 2019	6	21	8	43	14.2%	1.75 [0.52, 5.92]
Takeuchi 2010	6	25	10	40	15.1%	0.95 [0.30, 3.03]
Tomimaru 2006	5	24	2	26	8.5%	3.16 [0.55, 18.11]
Total (95% CI)		229		501	100.0%	1.88 [1.06, 3.33]
Total events	48		58			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.22$; $\chi^2 = 10.35$, $df = 7$ ($P = 0.17$); $I^2 = 32\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.15$ ($P = 0.03$)						
						

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
• Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come molto bassa per rischio di performance e detection bias, importante eterogeneità dei risultati e imprecisione delle stime.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability • Possibly important	Nessuna evidenza è stata trovata.	Il panel si è espresso con giudizio di possibile importante incertezza o variabilità in quanto probabilmente gli esiti valutati non rispecchiano gli obiettivi del

uncertain ty or variabili ty ○ Proba bly no importa nt uncertain ty or variabili ty ○ No importa nt uncertain ty or variabili ty		trattamento nella visione dei pazienti. Sarebbe importante valutare negli esiti anche la qualità di vita e gli esiti a lungo termine in caso di lungosopravvivenzi.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favor s the compari son ● Proba bly favors the compari son ○ Does not favor either the interven tion or the compari son ○ Proba bly favors the interven tion ○ Favor		

s the interven tion ○ Varie s ○ Don't know		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza è stata trovata.	L'equità del trattamento potrebbe essere ridotta considerando che la chirurgia di salvataggio deve essere affidata a centri altamente specializzati al fine di ridurre le possibili complicanze e potrebbe non essere disponibile in tutte le aree geografiche italiane.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza è stata trovata.	Le due strategie in analisi sono già ampiamente implementate nella pratica clinica. Il panel ha giudicato la strategia di intervento come accettabile.

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessune evidenza è stata trovata.	Le due strategie in analisi sono già ampiamente implementate nella pratica clinica. Il panel ha giudicato la strategia di intervento come di facile implementazione.

Summary of judgements

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	--	---

Conclusioni

Recommendation

Un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio vs. chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia in pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0) non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Justification

La raccomandazione fornita si basa su una certezza delle prove molto bassa, in relazione all'importante eterogeneità dei risultati e imprecisione delle stime. Inoltre, le evidenze ottenute sono relative a studi datati, nei quali la selezione dei pazienti per la strategia di intervento era meno accurata, i programmi di follow-up meno chiaramente definiti e la chirurgia di salvataggio più estesa e complessa. In particolare, gli studi in analisi hanno riportato più elevati tassi di tossicità polmonare e leakage anastomotico con la chirurgia di salvataggio. Da considerare che gli studi inseriti nell'analisi sono principalmente delle raccolte di dati retrospettive o prospettiche e nessuno studio randomizzato è stato incluso.

La raccomandazione derivante da questa analisi deve essere considerata alla luce di queste premesse.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Gli studi inclusi all'interno dell'analisi del presente quesito grade provengono da studi non randomizzati. Tuttavia, altri studi randomizzati hanno confrontato le due strategie di chemioradioterapia neoadiuvante o definitiva, fornendo dati utili al supporto del trattamento esclusivo; tali studi non sono stati inclusi nell'analisi sopra riportata per l'eterogeneità nel disegno e poiché non includevano sistematicamente la chirurgia di salvataggio nei pazienti con persistenza o ricrescita della malattia.

Uno studio randomizzava pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago (stadio cT3-4 N0-1 M0) a chemioterapia di induzione (cisplatino, etoposide, 5-fluorouracile) seguita da chemioradioterapia (cisplatino-etoposide; 40 Gy per 4 settimane) e chirurgia rispetto alla stessa chemioterapia di induzione seguita da sola chemioradioterapia (cisplatino-etoposide; 50-60 Gy per 5-6 settimane) (Stahl et al, JCO 2005). Un altro studio includeva pazienti con carcinoma squamocellulare dell'esofago operabile (stadio cT3 N0-1 M0) a ricevere chemioradioterapia (due cicli di cisplatino-5-fluorouracile; 46 Gy in 4.5 settimane o split course giorni 1-5 o 22-26) e successiva randomizzazione a chirurgia o prosecuzione della chemioradioterapia (fino al giorno 92) (Bedenne et al, JCO 2007). Con i limiti sopra riportati, entrambi gli studi hanno mostrato una sopravvivenza globale equivalente con la chemioradioterapia definitiva rispetto alla chemioradioterapia preoperatoria seguita da chirurgia elettiva, sebbene la strategia non chirurgica fosse associata a tassi più elevati di recidiva locale.

Recentemente è stato pubblicato lo studio SANO (van der Wilk, Lancet Oncology 2025), studio multicentrico olandese, di fase 3, a disegno stepped-wedge, cluster-randomizzato, che ha incluso pazienti con adenocarcinoma (erano il 77% del totale) o carcinoma squamocellulare (23% del totale) dell'esofago localmente avanzato (cT1-4 N0-3 M0) a ricevere chemioradioterapia con schema CROSS e chirurgia o sorveglianza attiva in caso di risposta clinica completa. Ad un follow-up minimo di 2 anni la sopravvivenza globale con sorveglianza attiva è risultata non inferiore rispetto alla chirurgia standard nei pazienti con risposta clinica completa dopo chemioradioterapia neoadiuvante e non sono emerse differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da malattia e nel tasso di disseminazione a distanza. Gli esiti operatori e le complicanze postoperatorie si sono mostrati simili tra la chirurgia posticipata per ricrescita locoregionale e la chirurgia standard elettiva. I pazienti sottoposti a sorveglianza attiva hanno inoltre ottenuto una migliore qualità di vita globale nel breve termine. Si sottolinea che lo schema di trattamento chemioradioterapico secondo CROSS prevedeva una dose di radioterapia di 41.4 Gy, che ha probabilmente contribuito a non aumentare le complicanze in caso di chirurgia ritardata rispetto ad altri schemi con dosi più elevate.

Un follow-up più lungo sarà necessario per valutare la solidità di questa strategia.

Con i limiti sottolineati, questi dati sottolineano che la chemioradioterapia definitiva con stretta sorveglianza e chirurgia di salvataggio in caso di persistenza o progressione locale del tumore è un'alternativa che può essere considerata valida nel trattamento del carcinoma squamocellulare localmente avanzato dell'esofago, anche nella localizzazione non cervicale. Tale opzione è stata recepita anche da altre linee guida internazionali (ESMO – Obermannova et al, Ann Onc 2022; NCCN – Ajani et al, v.3.2025). È fondamentale un'accurata selezione del paziente, del centro a cui riservare l'eventuale chirurgia di salvataggio e un programma di follow-up strutturato ed adeguato al fine di poter applicare questa strategia con sicurezza ed efficacia.

Monitoring and evaluation

Research priorities



Appendice 2: Strategie di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: I pazienti con una diagnosi istologica di esofago di Barrett dovrebbero essere sottoposti a un programma di sorveglianza con protocollo biptico standardizzato per identificare l'eventuale evoluzione neoplastica al fine di migliorare la sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

"Barrett Esophagus"[Mesh] OR "Barrett"[Title/Abstract] AND "Esophagus"[Title/Abstract]

Results: 145

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

'barrette esophagus'/exp/mj OR (Barret NEAR/4 Esophagus:tiab)

Results: 168

Q2: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago è indicata una valutazione ecoendoscopica a fine stadiativo dell'estensione del tumore primitivo e dell'interessamento linfonodale?

Q3: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago è indicato il completamento della stadiazione con PET-FDG per escludere la presenza di metastasi a distanza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

(((((("Esophageal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Esophageal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Esophagus Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Esophagus"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract] OR "Esophagus Cancer"[Title/Abstract] OR "Esophageal Cancer"[Title/Abstract]) OR ("cervical esophageal cancer"[Title/Abstract])) AND (((("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[Mesh]) OR "4-fluoro-4-deoxyglucose" [Supplementary Concept]) OR ("Endosonography"[Mesh]) OR ("endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration"[Title/Abstract]) OR ("endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsies"[Title/Abstract]) OR ("pet fdg"[Title/Abstract] OR ("endoscop"[Title/Abstract])) AND ((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title] OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Results: 472

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1 'esophagus tumor'/exp/mj

#2 'esophagus tumor' OR 'esophageal neoplasm*' OR 'esophagus neoplasm*' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer*' OR 'esophageal cancer*' OR 'cervical esophageal cancer':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp/mj OR 'endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy'/exp/mj

#5 'endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration' OR 'pet fdg' OR 'pet-fdg' OR 'endoscop*':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'diagnostic imaging'/exp/mj

#9 diagnosed OR diagnoses OR diagnosing OR diagnosis OR diagnostic:ti,ab

#10. #8 OR #9

#11 #7 AND #10 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 483

Q4: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago in stadio clinico T1a-b l'utilizzo della resezione endoscopica può essere considerato in alternativa alla chirurgia?

Q5: Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago in stadio clinico T1a-b l'utilizzo della resezione endoscopica può essere considerato in alternativa alla chirurgia?

Q6: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica, l'utilizzo della resezione mucosale endoscopica (EMR) può essere considerata una opzione equivalente alla dissezione submucosale endoscopica (ESD)?

Q7: Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago precoce candidabile a exeresi endoscopica, l'utilizzo della resezione mucosale endoscopica (EMR) può essere considerato una opzione equivalente alla dissezione submucosale endoscopica ESD?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

((("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[MeSH Terms]) OR ("Esophageal Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Esophagus Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Cancer of Esophagus"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract] OR "Esophagus Cancer*[Title/Abstract] OR "Esophageal Cancer*[Title/Abstract])) OR ("Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Cancer"[Title/Abstract])) AND (("Endoscopic Mucosal Resection"[Mesh] OR ("endoscopic submucosal dissection"[Title/Abstract] OR "ESD"[Title/Abstract] OR "endoscopic mucosal resection"[Title/Abstract] OR "EMR"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))

Results: 169

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1 'esophagus tumor'/exp/mj

#2 'esophagus tumor' OR 'esophageal neoplasm*' OR 'esophagus neoplasm*' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer*' OR 'esophageal cancer*' OR 'cervical esophageal cancer' OR 'esophageal squamous cell carcinoma'/exp/mj OR 'oesophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell cancer' OR 'squamous cell esophageal carcinoma' OR 'squamous cell esophageal cancer':ti,ab

#3 'endoscopic submucosal dissection'/exp/mj OR 'endoscopic mucosal resection'/exp/mj

#4 'endoscopic submucosal dissection' OR 'esd' OR 'endoscopic mucosal resection' OR 'emr':ti,ab

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim

Results: 117

Q8: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago T1b non suscettibili di trattamento endoscopico, un trattamento chemioradioterapico esclusivo è raccomandabile in alternativa alla chirurgia?

Q9: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cT2N0, un trattamento chemioradioterapico preoperatorio è raccomandato rispetto alla chirurgia upfront?

Q10: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato (cT2-4 e/o cN1-3 M0), un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante è raccomandato rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

Q11: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato è indicato effettuare una chemioterapia di induzione al trattamento chemioradioterapico neoadiuvante?

Q12 GRADE: Dovrebbe la chemioradioterapia neoadiuvante vs chemioterapia neoadiuvante essere utilizzata per pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato in stadio cT1-4 o N1-3 M0.

Q13: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato trattati con chemioradioterapia neoadiuvante è indicato effettuare una PET-FDG al fine di valutare la risposta al trattamento?

Q14 GRADE: Nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato dell'esofago o della giunzione gastroesofagea (cT2-4 o cN1-3 M0), un trattamento chemioterapico perioperatorio è raccomandato rispetto alla chirurgia di prima intenzione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

((((((((((("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[MeSH Terms]) OR ("Esophageal Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Esophagus Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Cancer of Esophagus"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract] OR "Esophagus Cancer*[Title/Abstract] OR "Esophageal Cancer*[Title/Abstract])) OR ("Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Cancer"[Title/Abstract]))) AND (Advanced OR "locally advanced")) AND ((Neoadjuvant[Title/Abstract] AND ((Therap*[Title/Abstract] OR Treatment*[Title/Abstract] OR Chemotherap*[Title/Abstract] OR Chemoradiotherap*[Title/Abstract] OR Chemoradiation[Title/Abstract] OR Radiotherap*[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))))))

Results: 425

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1 'esophagus tumor'/exp/mj

#2 'esophagus tumor' OR 'esophageal neoplasm*' OR 'esophagus neoplasm*' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer*' OR 'esophageal cancer*' OR 'cervical esophageal cancer' OR 'esophageal squamous cell carcinoma'/exp/mj OR 'oesophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell cancer' OR 'squamous cell esophageal carcinoma' OR 'squamous cell esophageal cancer':ti,ab

#3 (therap* OR treatment* OR chemotherap* OR chemoradiotherap* OR chemoradiation OR radiotherap*) NEAR/4 neoadjuvant

#4 advanced OR 'locally advanced'

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim

Results: 151

Q15: La chirurgia dell'esofago dovrebbe essere riservata a centri di riferimento che effettuano un elevato volume annuale di interventi di esofagectomia rispetto ai centri a minor volume al fine di ridurre la morbidità e mortalità post-operatoria?

Q16: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad intervento chirurgico, la linfadenectomia per essere considerata adeguata deve prevedere l'asportazione di un numero minimo di linfonodi pari a 20?

Q17: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago con indicazione alla chirurgia, l'esofagectomia per via transtoracica è preferibile all'esofagectomia a torace chiuso?

Q18: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago da sottoporre ad esofagectomia, l'approccio addominale miniinvasivo è preferibile all'approccio con tecnica open?

Q19: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti ad esofagectomia, è preferibile utilizzare la definizione di resezione R0 quando la lesione giunge a più di 1 mm dal margine circonfenziale (definizione secondo RCP) rispetto a quando la lesione non giunge in contatto del margine stesso (definizione secondo CAP)?

Q20: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante, la chirurgia dovrebbe essere programmata ed eseguita tra la 4 e la 6 settimana dalla fine del trattamento per ottimizzare la risposta e ridurre il rischio di complicanze chirurgiche?

Q21: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago sottoposti a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, la chirurgia dovrebbe essere programmata ed eseguita tra la 6 e la 8 settimana dalla fine del trattamento per ottimizzare la risposta, e ridurre il rischio di complicanze chirurgiche?

Q22: Nei pazienti con tumore della giunzione gastroesofagea Siewert II, è raccomandabile l'esofagectomia secondo Ivor Lewis rispetto alla gastrectomia totale ed esofagectomia distale per via transiatale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

```
((((((((((("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[MeSH Terms] ) OR
("Esophageal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Esophagus Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of
Esophagus"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract] OR "Esophagus
Cancer"[Title/Abstract] OR "Esophageal Cancer"[Title/Abstract] ))) OR ("Oesophageal Squamous Cell
Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal
Squamous Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Carcinoma"[Title/Abstract] OR
"Squamous Cell Esophageal Cancer"[Title/Abstract] )))) AND (((("Esophagectomy"[Mesh]) OR
(Lymphadenectomy[Title/Abstract] OR Esophagectomy[Title/Abstract])) OR
(Esophagectomies[Title/Abstract])))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-
Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title]
OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic
review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled
Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR
randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] ))))))))
```

Results: 1728

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1 'esophagus tumor'/exp/mj

#2 'esophagus tumor' OR 'esophageal neoplasm*' OR 'esophagus neoplasm*' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer*' OR 'esophageal cancer*' OR 'cervical esophageal cancer' OR 'esophageal squamous cell carcinoma'/exp/mj OR 'oesophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell cancer' OR 'squamous cell esophageal carcinoma' OR 'squamous cell esophageal cancer':ti,ab

#3 Lymphadenectomy OR Esophagectomy OR Esophagectomies

#4 (#1 OR #2) AND #3

Results: 856

Q23 GRADE: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago non cervicale localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0), un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio può essere preso in considerazione come alternativa alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia?

Q24: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago cervicale in stadio localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0) un trattamento chemioradioterapico definitivo seguito da stretto monitoraggio ed eventuale chirurgia di salvataggio può essere preso in considerazione rispetto alla chemioradioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia?

Q25: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago localmente avanzato operabile (cT2-4 o cN1-3 M0) candidati a chemioradioterapia concomitante e definitiva, è raccomandata una dose superiore allo schema standard di 50-50.4 Gy in 25-28 frazioni?

Q26: Nei pazienti con carcinoma squamoso o adenocarcinoma dell'esofago ed in stadio localmente avanzato, non fit per chirurgia, che la rifiutano o con malattia valutata inoperabile, un trattamento chemioradioterapico definitivo può essere raccomandato in alternativa alla sola radioterapia?

Q27: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago trattati con chemioradioterapia definitiva, un approccio chirurgico è raccomandato in caso di persistenza di malattia rispetto alla sola osservazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

((((((((((("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[MeSH Terms]) OR ("Esophageal Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Esophagus Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Cancer of Esophagus"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract] OR "Esophagus Cancer*[Title/Abstract] OR "Esophageal Cancer*[Title/Abstract]))) OR ("Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Esophageal Squamous Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Esophageal Cancer"[Title/Abstract])))))

Results: 1505

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1 'esophagus tumor'/exp/mj

#2 'esophagus tumor' OR 'esophageal neoplasm*' OR 'esophagus neoplasm*' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer*' OR 'esophageal cancer*' OR 'cervical esophageal cancer' OR 'esophageal squamous cell carcinoma'/exp/mj OR 'oesophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophageal squamous cell cancer' OR 'squamous cell esophageal carcinoma' OR 'squamous cell esophageal cancer':ti,ab

Results: 1023

Q28: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago che presentano una recidiva locoregionale dopo chirurgia, un approccio di trattamento locoregionale è raccomandato rispetto alla chemioterapia palliativa?

Q29: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago già trattato radicalmente e che presentano una progressione di malattia oligometastatica è indicato un approccio di trattamento locoregionale delle sedi metastatiche in associazione o meno a un trattamento chemioterapico sistemico rispetto alla sola chemioterapia palliativa?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

((((((((((((Esophageal[Title/Abstract] AND ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR Squamous[Title/Abstract])))) AND (((chemoradiotherapy[Title/Abstract] OR (chemotherapy[Title/Abstract] AND radiotherapy[Title/Abstract])))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh])) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR

randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]) AND (relapse[Title/Abstract] OR 'local relapse'[Title/Abstract])

Results: 40

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1. esophagus AND 'squamous cell carcinoma'

#2. oligometata* OR oligometastas*:ti,ab

#3 #1 AND #2

Results: 26

Q30: Nei pazienti con carcinoma squamoso dell'esofago avanzato con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ e/o con PD-L1 CPS ≥ 1 o ≥ 10 , un trattamento di prima linea con cisplatino, fluoropirimidina e un inibitore del checkpoint immunitario (anti-PD-1) è raccomandato rispetto alla sola chemioterapia?

Q31: Nei pazienti con carcinoma squamoso esofageo avanzato in progressione di malattia dopo precedente chemioterapia a base di composto del platino e fluoropirimidina, un trattamento con nivolumab è raccomandato rispetto alla chemioterapia?

Q32: Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago avanzato, HER2 negativo e con PD-L1 CPS ≥ 5 e/o PD-L1 ≥ 1 o ≥ 10 un trattamento di prima linea con composto del platino, fluoropirimidina e un inibitore del checkpoint immunitario (anti-PD-1) è raccomandato rispetto alla sola chemioterapia?

Q33: Nei pazienti con carcinoma dell'esofago avanzato, fragili per età e/o comorbidità ma fit per un trattamento di combinazione, un regime chemioterapico a base di oxaliplatino e fluoropirimidina a dose adattata può essere considerato in alternativa al regime a dosaggio pieno?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2025)

("Esophageal"[Title/Abstract] AND ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous"[Title/Abstract])) AND ("locally advance*"[Title/Abstract])) AND ((chemotherapy[Title/Abstract])

Results: 702

Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2025)

#1. esophagus AND 'squamous cell carcinoma'

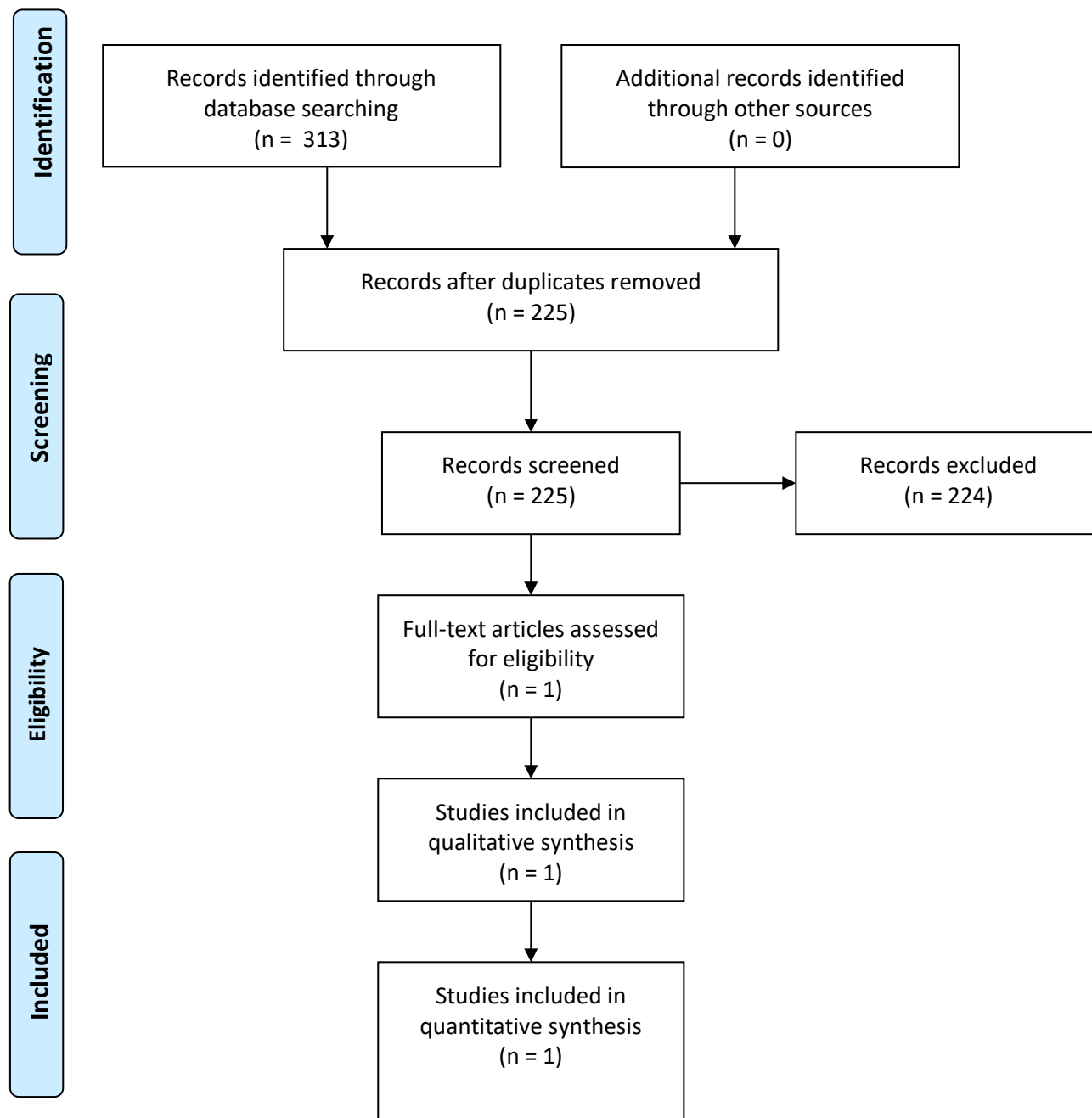
#2. 'locally advance*':ti,ab

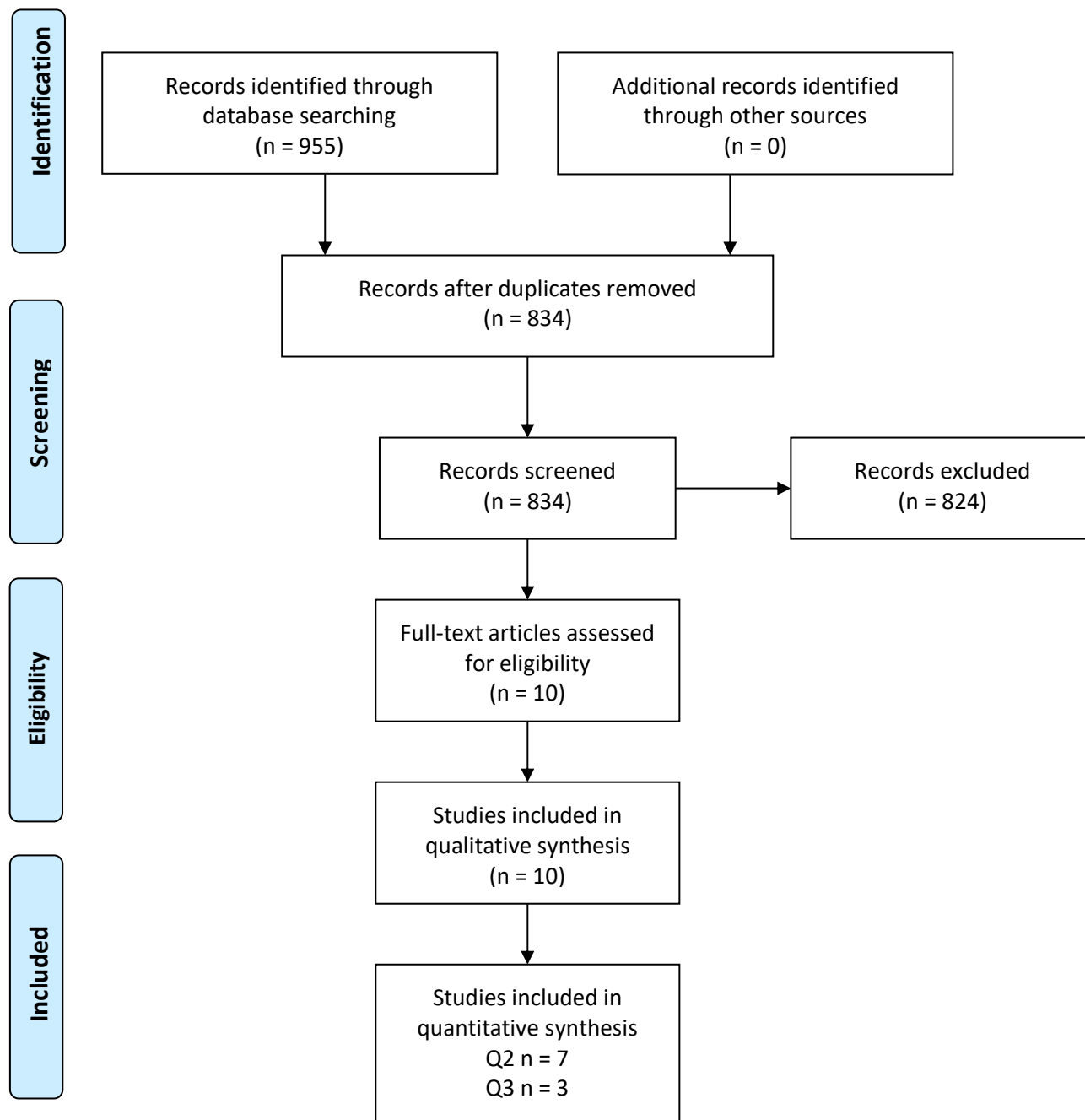
#3 #1 AND #2

Results: 1030



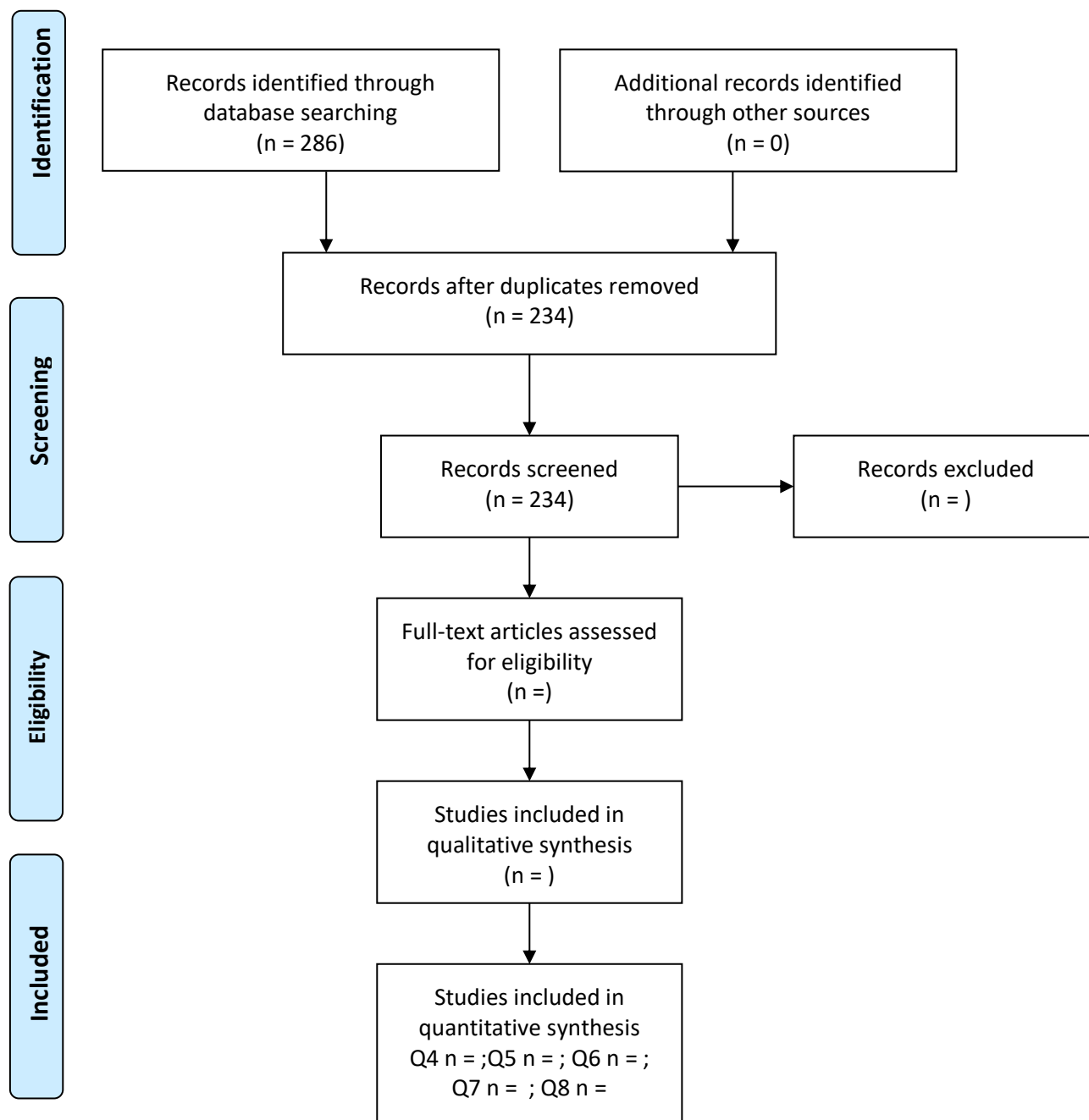
PRISMA 2009 Flow Diagram: I pazienti con una diagnosi istologica di Esofago di Barrett dovrebbero essere sottoposti a un programma di sorveglianza con protocollo bioptico standardizzato per identificare l'eventuale evoluzione neoplastica al fine di migliorare la sopravvivenza?



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 2-3**

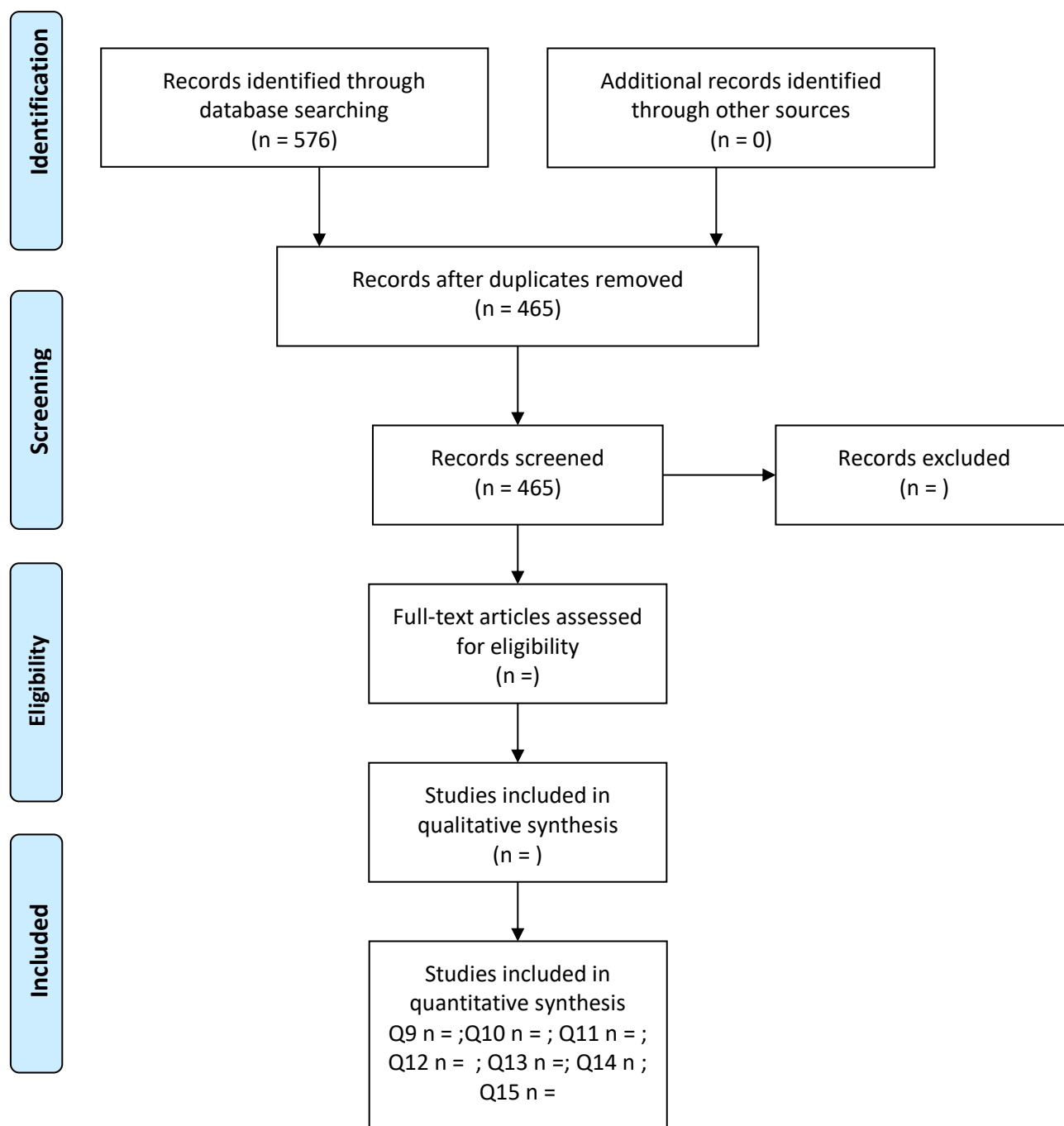


PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 4-8



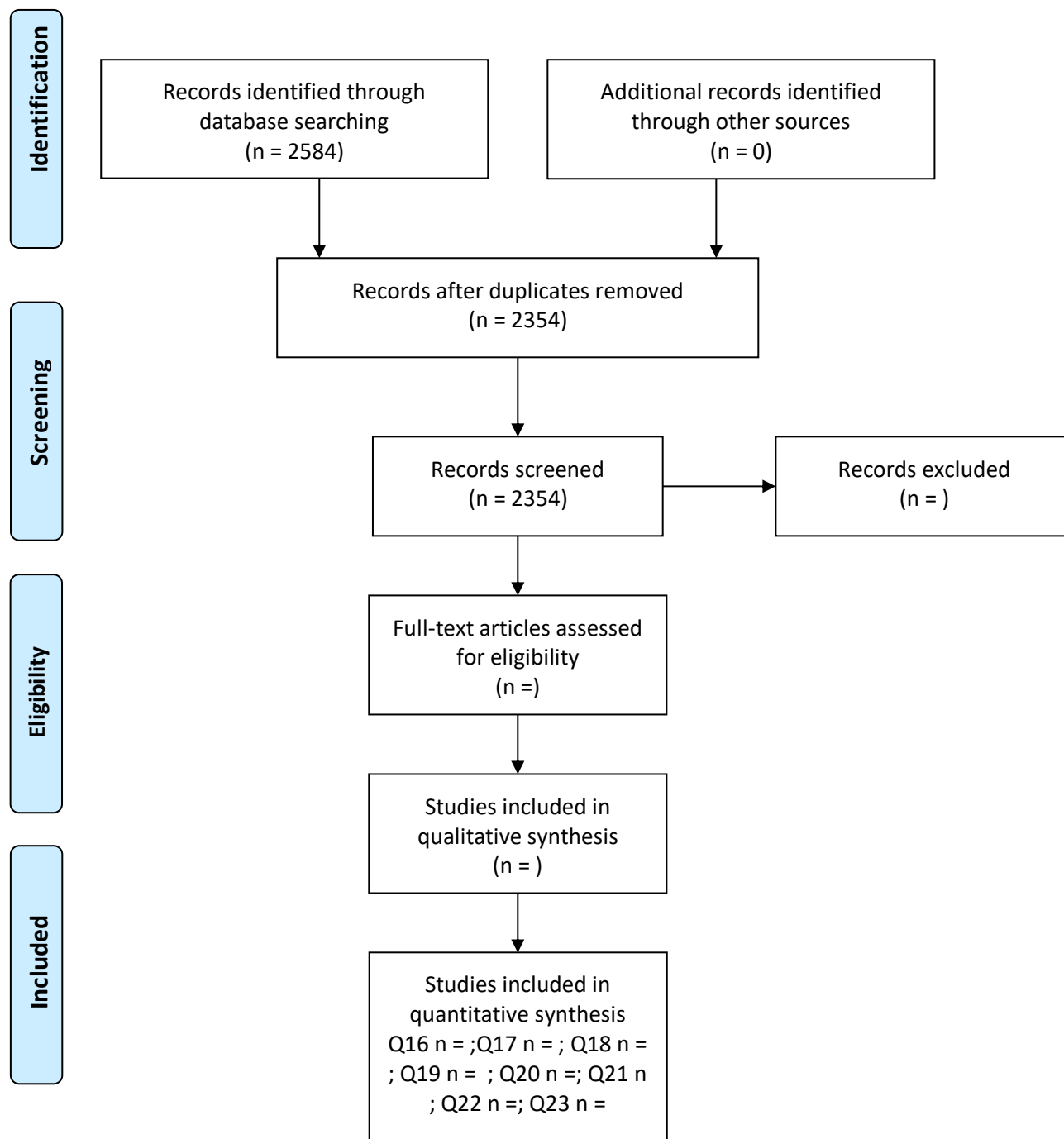


PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 9-15



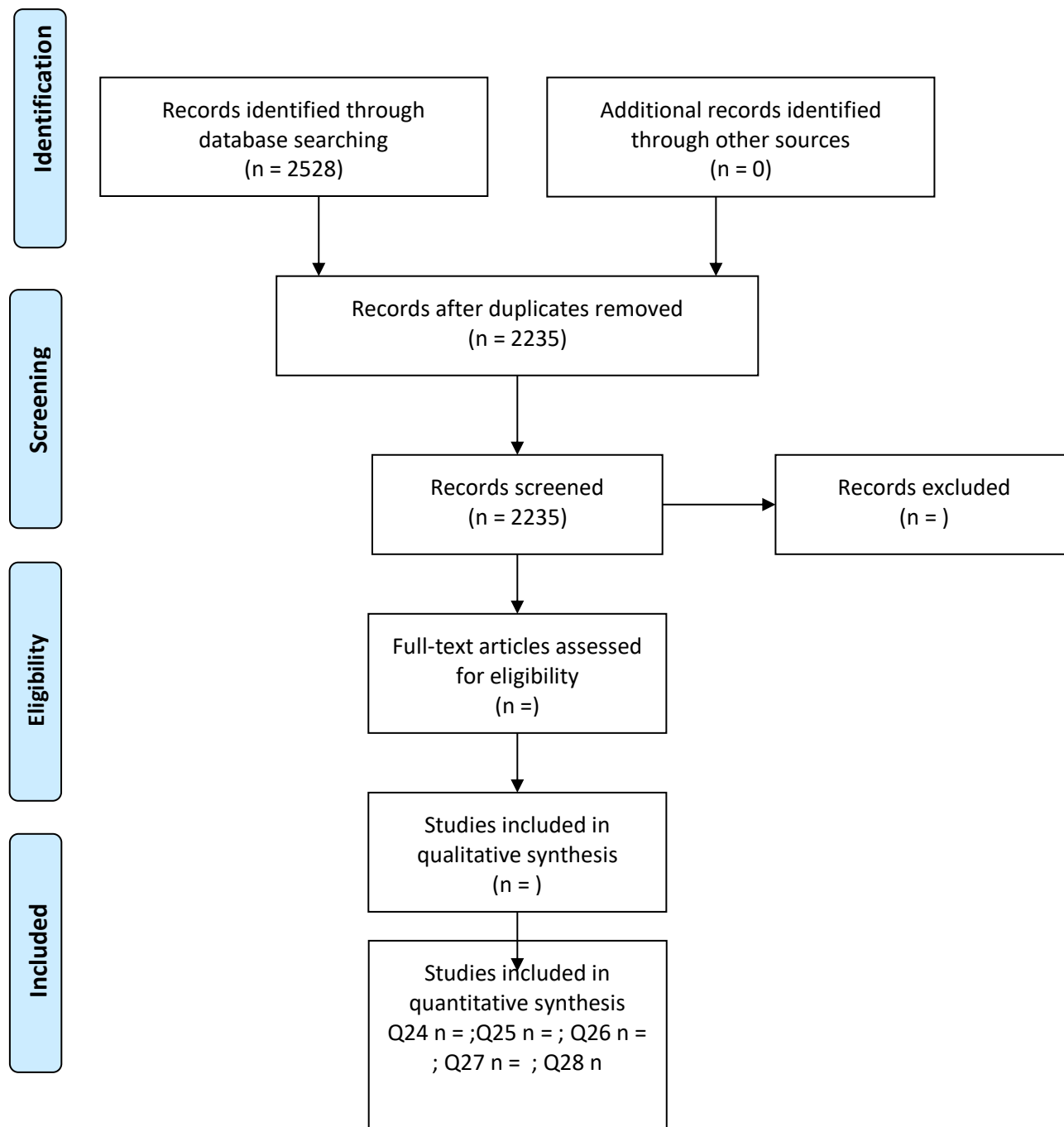


PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 16-23



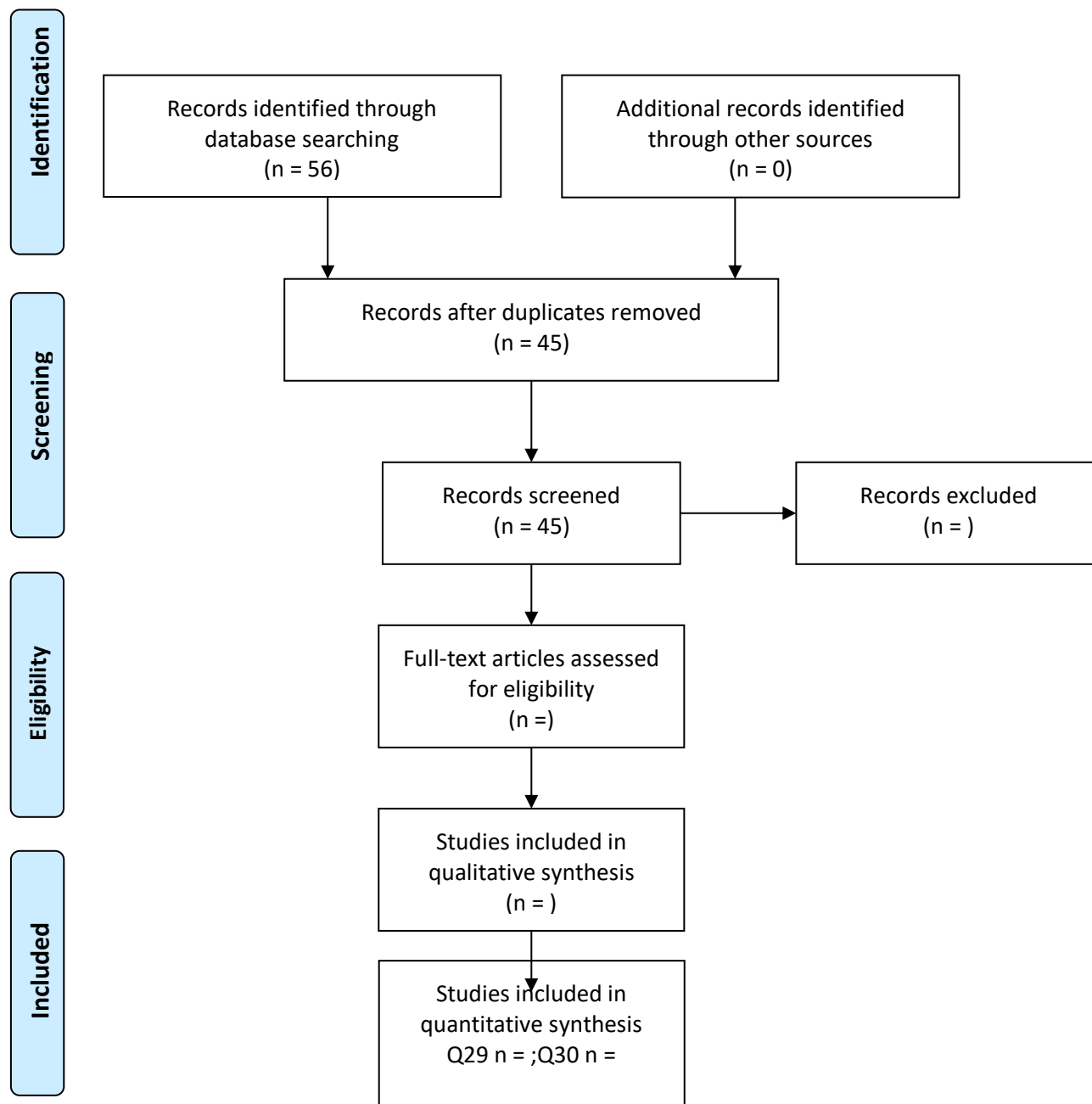


PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 24-28



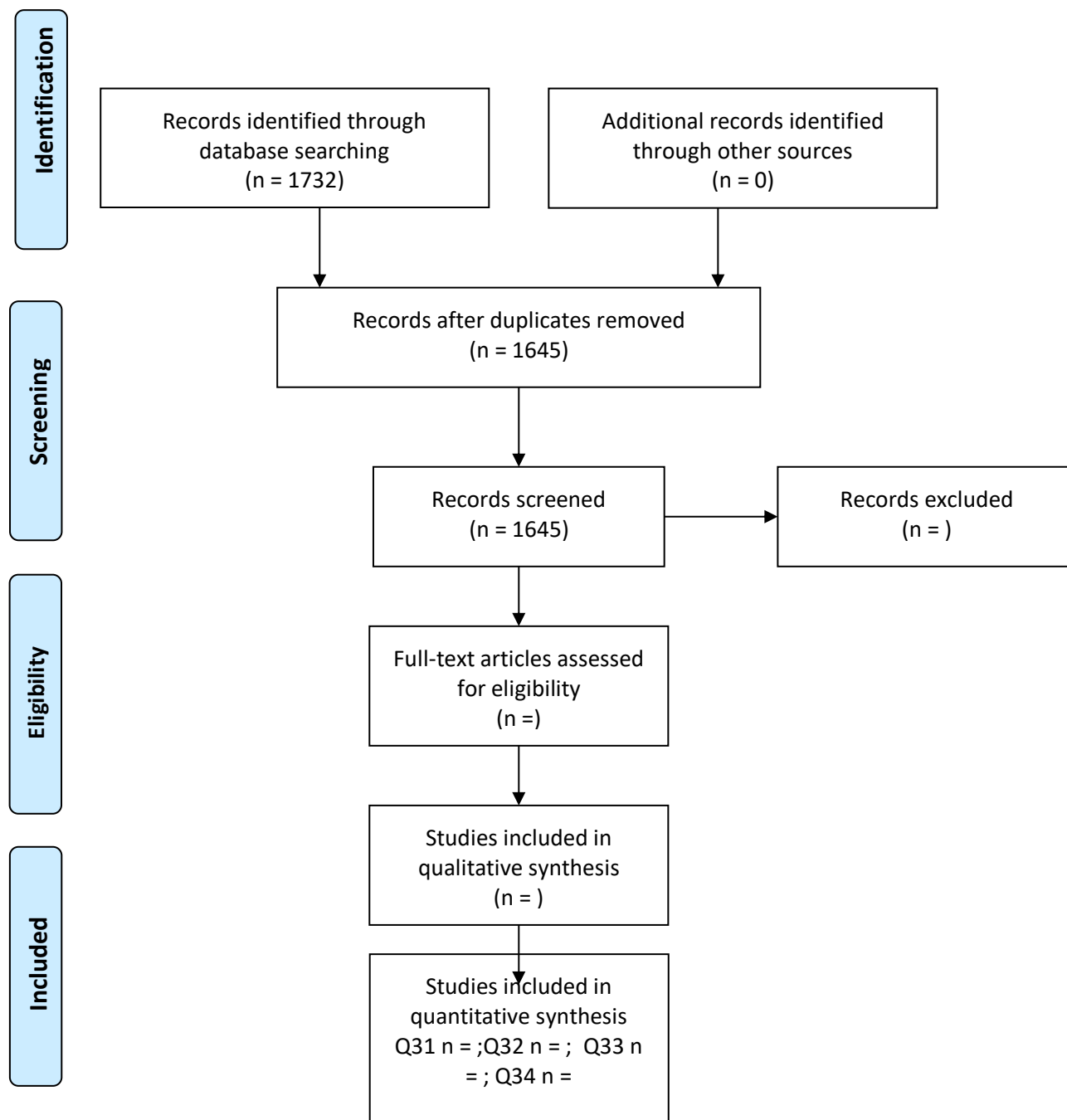


PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 29-30





PRISMA 2009 Flow Diagram: Quesiti 31-34





Appendice 3: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Maria Di Bartolomeo	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Spostare il paragrafo 11 relativo al supporto nutrizionale prima dei paragrafi riferiti al trattamento locoregionale ed enfatizzarne l'importanza	a) Revisione accettata b) Revisione accettata, paragrafo anticipato in corrispondenza del paragrafo 4
Rita Marina Niespolo	a) Modifica del testo del paragrafo 5.8.1 relativo alle dosi di trattamento radioterapico specifico per istologia b) Paragrafo 5.2: specificare che la più alta % di pCR nel carcinoma squamoso può aprire a valutazione di protocolli di sorveglianza attiva c) Modifica testo paragrafo 5.7 e Q23 GRADE per specificare differente radiosensibilità nei due istotipi d) Modifica testo in risposta a Q25 per enfatizzare la tossicità tardiva legata alla dose escalation e) Modifica testo in risposta a Q24 sulle dosi di radioterapia per i carcinomi dell'esofago cervicale f) Modifica testo paragrafo 6.7.1 sulle tecniche radioterapiche e definizioni volumi trattamento g) Modifica testo in risposta a Q13 per enfatizzare l'uso corretto della PET	a) Revisione accettata b) Revisione accettata, inserita frase esplicativa sulle diverse % di pCR nei due istotipi; per la possibilità di sorveglianza attiva si rimanda al Q23 GRADE c) Revisione accettata in linea con la revisione al punto b) d) Revisione accettata e) Revisione accettata f) Revisione accettata g) Revisione accettata h) Revisione accettata i) Revisione accettata j) Revisione accettata k) Revisione accettata

	h) Modifica testo in risposta a Q21 per enfatizzare i rischi di un intervallo maggiormente prolungato tra radioterapia e chirurgia i) Modifica testo in risposta a Q29 per precisare utilizzo SBRT solo in aggiunta a terapia sistemica secondo criteri OMEC j) Modifica testo in risposta a Q28 per includere la possibilità della re-irradiazione della recidiva locale solo in centri esperti k) Modifiche editoriali per migliorare la chiarezza redazionale	
Matteo Fassan	a) Modifica paragrafo 3.2.8 con aggiornamento classificazione TNM alla IX edizione b) Modifiche stilistiche paragrafo 3	a) Revisione accettata, nuova versione TNM implementata b) Revisione accettata
Carlo Sposito	a) Modifica testo raccomandazione Q15 per specificare il numero di interventi/anno che definiscono “alto volume” b) Modifica testo in risposta a Q16 per supportare indicazione a linfadenectomia a 3 campi c) Modifica testo in risposta a Q17 e aggiunta reference	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata
Felice Borghi	a) Modifica testo paragrafo 3.1.2 relativo ai biomarcatori b) Modifica stilistica paragrafo 5.4 mancante	a) Revisione accettata, modifica già implementata in altre revisioni b) Revisione accettata

	c) Paragrafo 6.3 e Q15: richiesta di ampliare con studio ESOPEC in riferimento all'adenocarcinoma d) Paragrafo 6.4: aggiunta del trattamento per adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert 2	c) Revisione non accettata per evitare ridondanza con LG stomaco alle quali è già presente il riferimento d) Revisione non accettata per evitare ridondanza con LG stomaco alle quali è già presente il riferimento
--	---	---



Appendice 4: Conflitti di interesse



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Filippo.....

Cognome.....Pietrantonio.....

Qualifica.....Dirigente Medico Oncologo GI.....

Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....N/A.....

.....a

ppartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....N/A.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Research funding (to Institution) from Lilly, BMS, Incyte, AstraZeneca, Amgen, Agenus, Rottapharm, Johnson&Johnson, GSK, Tempus.

Personal honoraria as an invited speaker from BeOne, Daiichi-Sankyo, Seagen, Astellas, Ipsen, AstraZeneca, Servier, Bayer, Takeda, Johnson&Johnson, BMS, MSD, Amgen, Merck-Serono, Pierre-Fabre, Incyte, AstraZeneca.

Advisory/Consultancy from BMS, MSD, Amgen, Pierre-Fabre, Johnson&Johnson, Servier, Bayer, Takeda, Astellas, GSK, Daiichi-Sankyo, Pfizer, BeOne, Jazz Pharmaceuticals, Incyte, Rottapharm, Merck-Serono, Italfarmaco, Gilead, AstraZeneca, Agenus, Revolution Medicine.

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: N/A

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....N/A.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....N/A.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....N/A.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori
In fede [Firma] Dott. Filippo Pietrantonio
C.F. PTR FPP 81L30 G337K

Data...25/02/2026.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Margherita.....

Cognome.....Ambrosini.....

Qualifica.....Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori (Milano).....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory Board per Bayer SPA.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

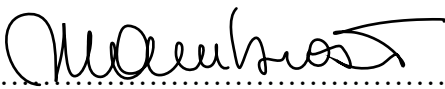
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data.....21/03/2026.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....FRANCESCA.....
 Cognome.....BERGAMO.....
 Qualifica.....dirigente medico 1 livello.....
 Ente di appartenenza.....ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO - IOV, IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory board: AAA Novartis, Teyssie, Takeda, Merck.....
 Personal honoraria as invited speaker: Eli-Lilly, MSD, Bayer, ...
 BMS, Pierre-Fabre, AstraZeneca, Merck.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Bergo 13/03/26

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Daniele.....

Cognome.....Lavacchi.....

Qualifica.....Oncologo.....

Ente di appartenenza...SODc Oncologia – AOU Careggi - Firenze.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

Consulting and Advisory: MSD, Amgen, Servier, Molteni, Merck, Pierre Fabre, AstraZeneca,

Daiichi Sanko

Travel Accomodations: Servier, AstraZeneca, Roches, MSD, Merck, Amgen, Pierre Fabre, Pfizer

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Firenze..... Data.....08/10/2025.....

Danielle Lorenzi

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Angelica.....

Cognome.....Petrillo.....

Qualifica.....Dirigente medico Oncologo.....

Ente di appartenenza.....Ospedale del mare.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....Nessuno.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....Nessuno.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory board: Amgen, Daichii-Sankyo, AstraZeneca, MSD, Astellas

.....

Relatrice/partecipazione a convegni scientifici: MSD, BMS, Servier, Amgen, Nutricia, Gentili

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Partecipazione a studi clinici sponsorizzati: Roche, MSD, Bayer.....

Educational grant da BeiGene, Novartis e F. Hoffmann-La Roche Ltd a supporto dello studio clinico indipendente EORTC-ASPIRE.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Travel grants per convegni: AstraZeneca

.....

.....

.....

.....

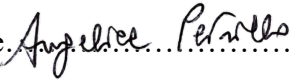
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Nessuno.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data.....25/02/2026.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Elena

Cognome...Mazza.....

Qualifica...Direttore Struttura Complessa Oncologia.....

Ente di appartenenza.....AS ST MELEGNANO MARTESANA P.O. CERNUSCO S/N.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

9 ottobre 2024 relatore Advisory board "T-DXd nel carcinoma gastrico metastatico",

DaichiSankyo AstraZeneca .Milano

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

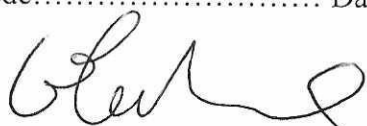
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

.

In fede..... Data 02-03-2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUCIANA
 Cognome..... CARAVATA
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO - RADIOTERAPIA
 Ente di appartenenza..... AST ASCOLI PICENO, OSPEDALE C. e G. MATTONI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Deitner

24/02/2016

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome. Giacopuzzi
Cognome. Simone
Qualifica Dirigente Medico, Professore Ordinario di Chirurgia
Ente di appartenenza Università di Verona, AOUI di Verona

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

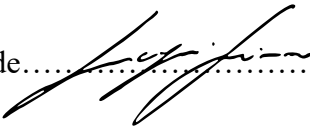
No.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data...16 Marzo 2026..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Carlo

Cognome...Castoro.....

Qualifica...Professore Ordinario di Chirurgia Generale, Direttore Unità di Chirurgia Esofago-gastrica

Ente di appartenenza... Humanitas University, Humanitas Research Hospital IRCCS, Rozzano ,
Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....No.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....No.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....No.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....Non applicabile.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 03/05/2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: **FEDERICA**

Cognome: **GRILLO**

Qualifica: **PROFESSORE ASSOCIATO CONVENZIONATO IN ANATOMIA PATOLOGICA**

Ente di appartenenza: **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA, AOM (AZIENDA OSPEDALIERA METROPOLITANA), IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO, GENOVA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory Board per: - MSD, GSK, Beigene/BeOne

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Federica Grillo', with a stylized, cursive script.

Federica Grillo

Data 24/02/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Luca

Cognome Mastracci

Qualifica Prof. Ordinario/Direttore UOC

Ente di appartenenza Università di Genova e Ospedale Policlinico San Martino IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM) Genova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

consulente or advisory board for MSD Italia, BeOne, Sanofi, Astrazeneca

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

relazioni su invito sponsorizzate per MSD, Astrazeneca, Daiichi-Sankyo

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Luca Mastracci



Genova 24/02/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Felice.....

Cognome Borghi.....

Qualifica Direttore Dipartimento Chirurgico e Chirurgia Oncologica

Ente di appartenenza..... Istituto di Candiolo FPO-IRCCS ...(TO).....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....No.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....
.....
.....
.....

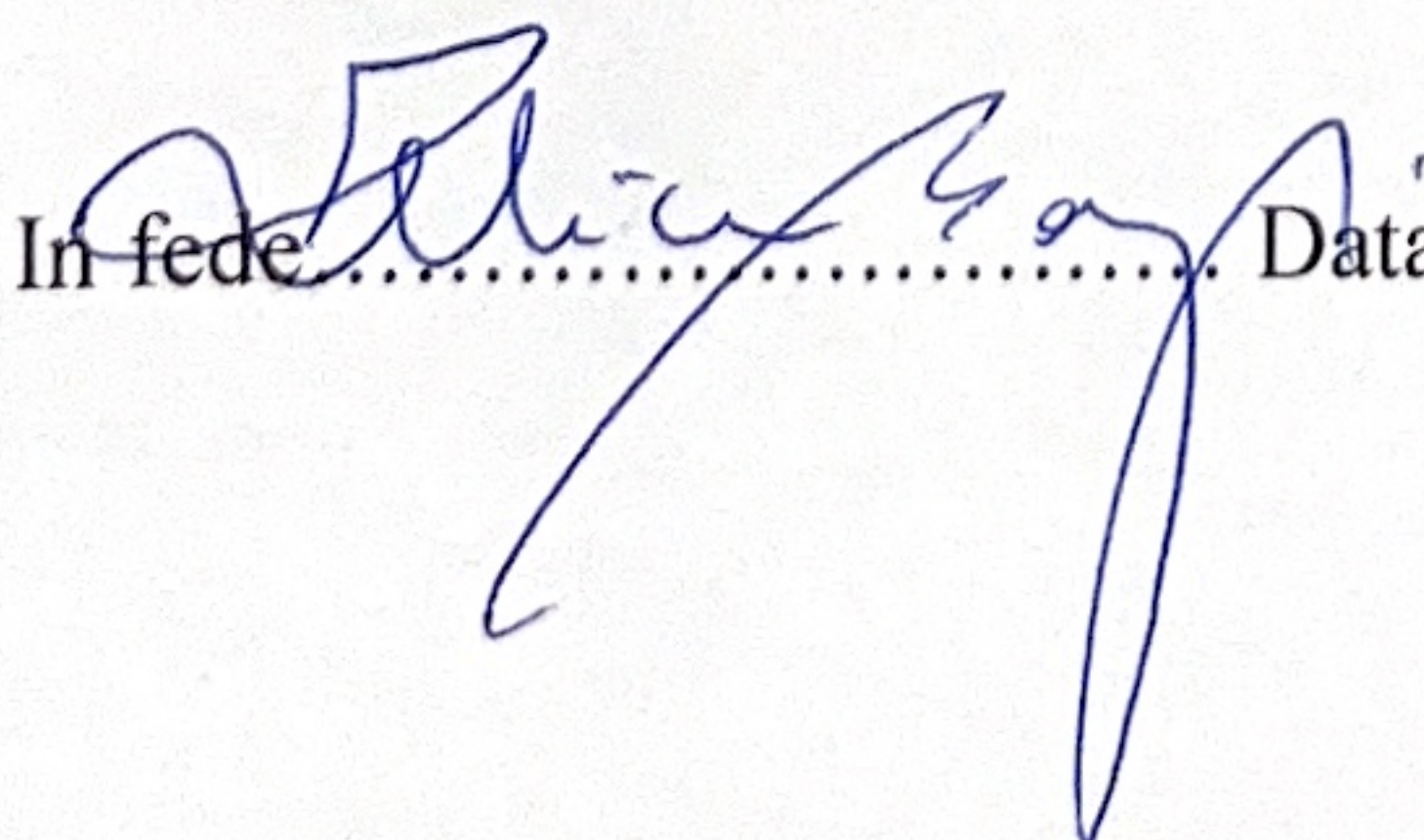
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....25/2/2026.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIOVANNI.....

Cognome...DE...MANZONI.....

Qualifica...PROFESSORE ORDINARIO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....CONSUENTE OCCASIONALE ASTRAZENECA.....
.....
.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maria

Cognome..... Di Bartolomeo...

Qualifica.....Oncologo Medico, già Dirigente Medico II livello Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori

Ente di appartenenza.....Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NA.....
.....
.....
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NA.....
.....
.....
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NA.....
.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NA.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NA.....
.....
.....
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

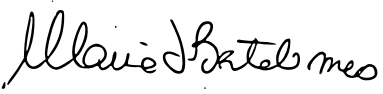
.....NA.....
.....
.....
.....
....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NA.....
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data.....27/02/26.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Matteo

Cognome Fassan

Qualifica Professore Ordinario Anatomia Patologica

Ente di appartenenza Università degli Studi di Padova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
MF reports personal fees as an invited speaker from Agilent, AstraZeneca, Amgen, Astellas, BMS, Diaceutics, Diapath, Eli Lilly, Gilead, GSK, Incyte, Merck Serono, Novartis and Sanofi; personal fees for advisory board membership from Amgen, Astellas, BeOne Medicines, Gilead, GSK, Janssen, Merck Serono, Novartis and Sanofi; personal fees for consulting from Astellas; personal fees for expert testimony from IQVIA; and institutional research funding as local PI from Astellas, Roche and Thermofisher.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NA

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NA

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Matteo Fassan Data 25/02/2026

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Fassan', with a stylized, elongated flourish extending from the end.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Riccardo.....

Cognome.....Giampieri.....

Qualifica.....Professore Associato.....

Ente di appartenenza.....Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche – Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Non ho conflitti di interesse da dichiarare

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Non ho conflitti di interesse da dichiarare

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Ho prestato attività di consulenza durante congressi/advisory board per conto di
Astrazeneca, BMS, Servier, Merck-Serono, MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Non ho interessi finanziari da dichiarare

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Non ho conflitti di interesse da dichiarare

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Dichiaro di avere ricevuto sponsorizzazione per partecipazione a congressi (e relativa sistemazione alberghiera) da parte di Servier, Astrazeneca

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Non ho altri conflitti di interesse da dichiarare

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Riccardo Giampieri Data 12/3/2026.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Giampieri', written in a cursive style.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Rita Marina

Cognome: Niespolo

Qualifica: Dirigente Medico; Radioterapista oncologo

Ente di appartenenza: IRCCS San Gerardo, Monza

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Dichiaro di **non aver svolto alcuna attività**, né diretta né indiretta, **per ditte farmaceutiche o per loro conto** negli ultimi cinque anni.

Non ho partecipato ad alcun processo decisionale interno, non ho ricoperto ruoli consultivi, né ho svolto attività retribuite o non retribuite legate a prodotti farmaceutici.

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Dichiaro di **non aver avuto alcuna appartenenza**, né permanente né temporanea, **al personale di ditte farmaceutiche** negli ultimi cinque anni.

Dichiaro inoltre di **non aver svolto alcuna attività** all'interno di ditte farmaceutiche, inclusi **tirocini, collaborazioni, consulenze**, o qualsiasi altra attività soggetta a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Dichiaro di **non aver svolto alcun lavoro di consulenza**, né attività di altro genere, **appaltati da ditte farmaceutiche** negli ultimi cinque anni.

Non ho partecipato a progetti, incarichi professionali, prestazioni occasionali o continuative commissionate da aziende farmaceutiche, **né ho ricevuto alcuna forma di compenso**, diretto o indiretto, per tali attività.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

Dichiaro di **non aver ricevuto alcun tipo di assistenza o sostegno** da parte di ditte farmaceutiche negli ultimi due anni.

In particolare:

- **Borse di studio o di ricerca:** *non ho ricevuto alcuna borsa di studio, finanziamento o supporto per attività di ricerca proveniente dall'industria farmaceutica.*
- **Fellowship o sponsorizzazioni:** *non ho beneficiato di fellowship, sponsorizzazioni, sovvenzioni o qualsiasi altra forma di supporto economico o materiale da parte di aziende farmaceutiche, né direttamente né indirettamente.*

Confermo quindi **l'assenza totale di rapporti** con l'industria farmaceutica rientranti in questa categoria.

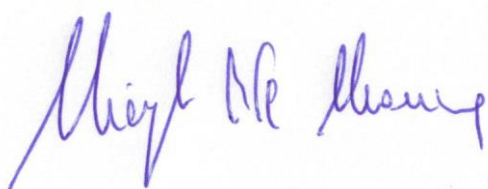
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Dichiaro di **non avere altri interessi, rapporti o circostanze** che debbano essere portati a conoscenza ai fini della presente dichiarazione.

Dichiaro inoltre che **nessun componente del mio nucleo familiare** (coniuge, compagno/a o figli conviventi) intrattiene rapporti, attività o interessi con l'industria farmaceutica che possano configurare un potenziale conflitto di interessi diretto o indiretto.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 24.02.2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... MARCO
Cognome... PLATANIA
Qualifica... DIRIGENTE MEDICO 1° LIVELLO
Ente di appartenenza... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI DI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

no

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
..... *no* /
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
..... *no* /
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
..... *no* /
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
..... *no* /
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..

Mario Cortina Data *24/02/2026*

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIO
 Cognome SCARTOZZI
 Qualifica Medico, ONCOLOGO
 Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI CAGLIARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
 NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
 NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
Data Safety Monitoring Committee (DSMC) ROTTAPHARM BIOTECH

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

no

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ADVISORY BOARD AND SPEAKERS BUREAU

AMGEN, GSK, MSD, SERVIER, MERCK, ASTRA ZENECA, DAICHI SANKYO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 12-03-2026





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Carlo Ferruccio Alvisè.....

Cognome...Sposito.....

Qualifica...Dirigente medico I livello – Professore Associato

Ente di appartenenza...Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano – Università degli Studi di Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

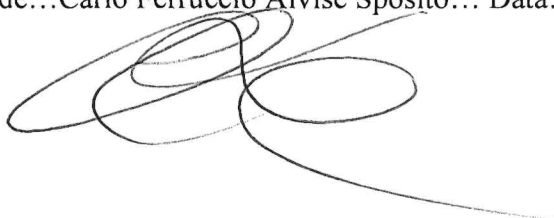
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

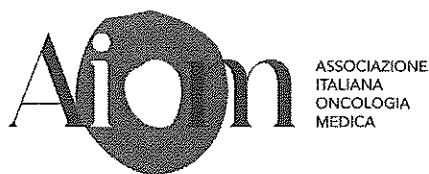
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Carlo Ferruccio Alvisè Sposito... Data...24/02/2026..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

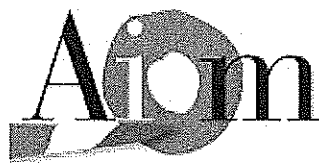
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data... 14.01.2025..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

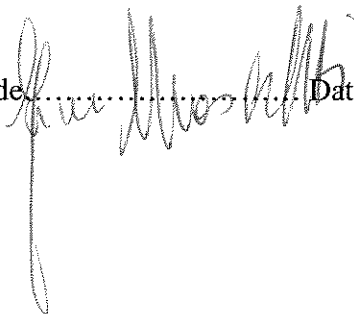
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

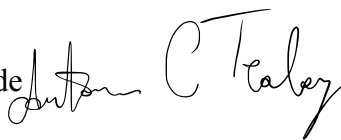
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 17/01/2025



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Veronica Andrea.....
Cognome...Fittipaldo.....
Qualifica...Information specialist.....
Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....
.....
.....
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....
.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....

.....

.....

.....

....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ...

Veronica S. Fitzjerald

Data 14/01/2025.....



Io sottoscritto, prof. Massimo Di Maio, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Prof. Massimo Di Maio
Presidente AIOM