

INDICE

RIASSUNTO	pag. 1
ABSTRACT	pag. 10
INTRODUZIONE	pag. 16
PRINCIPALI OBIETTIVI RAGGIUNTI	
1. Influenza della linfadenectomia nel trattamento chirurgico	pag. 21
2. Può l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia influenzare la prognosi?	pag. 32
3. Pianificazione del <i>follow-up</i> oncologico in base al rischio individuale di recidiva	pag. 43
DISCUSSIONE	pag. 52
BIBLIOGRAFIA	pag. 70

RIASSUNTO

Introduzione

Il cancro dell'esofago rappresenta la settima causa di morte nell'uomo per neoplasia nel mondo. Nei paesi occidentali, l'adenocarcinoma dell'esofago è la neoplasia solida con il maggior tasso di incremento annuo (superiore anche a quello del melanoma) e negli ultimi anni ha rappresentato il 40% delle neoplasie esofagee diagnosticate/trattate presso il Centro Regionale per le Malattie dell'Esophago di Padova. A ciò si aggiunge che il carcinoma dell'esofago e del cardias è spesso diagnosticato in fase avanzata ed ha tuttora una prognosi infausta; la sopravvivenza globale a 5 anni risulta del 10-16%.

Per tali motivi la ricerca svolta durante il triennio di Dottorato si è focalizzata su tre aspetti: 1) innanzitutto abbiamo analizzato l'impatto dell'estensione della linfadenectomia e l'efficacia di una dettagliata analisi anatomopatologica del pezzo operatorio resecato in pazienti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante seguito dall'intervento di esofagectomia. Il ruolo della linfadenectomia, infatti, è un tema molto dibattuto in campo internazionale.

2) In secondo luogo, la ricerca si è focalizzata sull'analisi del timing della chirurgia dopo trattamento neoadiuvante. Con questo studio si è voluto valutare se l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia potesse in qualche modo influenzare i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e la prognosi a distanza. In questo ambito non sono presenti articoli per quanto riguarda il cancro dell'esofago, mentre sono presenti in letteratura articoli riguardanti altri tipi di neoplasie, quali il cancro del colon-retto.

3) Come terzo aspetto abbiamo analizzato il pattern delle recidive, dopo chirurgia per cancro dell'esofago toracico e del cardias, e l'intervallo di insorgenza delle stesse dal momento dell'intervento, allo scopo di ottimizzare il follow-up clinico e strumentale.

PRINCIPALI OBIETTIVI RAGGIUNTI

Primo studio: l'impatto della linfadenectomia nel trattamento chirurgico

Sono stati considerati i pazienti con cancro epidermoide dell'esofago toracico e cardias valutati presso il nostro centro tra il 1992 ed il 2007. I pazienti che non presentavano metastasi a distanza venivano considerati portatori di una

neoplasia localmente avanzata quando c'era evidenza di un coinvolgimento a tutto spessore dell'esofago (cT3) o un'infiltrazione delle strutture anatomiche adiacenti (cT4) o un coinvolgimento linfo-nodale (N1 or M1lym) e quindi sono stati avviati ad un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante. Sono stati esclusi i pazienti che, al momento dell'intervento presentavano metastasi sistemiche o hanno avuto una resezione incompleta (R1-R2).

- *Analisi anatomo-patologica*

Le sezioni ottenute dal pezzo operatorio resecato, includendo i linfonodi, sono state rivalutate. Il numero medio di blocchi paraffinati analizzati sono stati 36.3 per paziente (IQR 22–63). Per ogni paziente le caratteristiche istologiche sono state analizzate separatamente da due anatomopatologi. Lo stadio patologico è stato classificato secondo l'AJCC System (i.e. pTNM). Dopo trattamento neoadiuvante, qualora non si sia più riscontrato un residuo neoplastico nel pezzo operatorio, la risposta patologica è stata definita completa, con stadio pT0 N0 M0 (pCR).

In tutti i casi di regressione dovuta alla terapia neoadiuvante è stata classificata applicando lo score proposto da Mandard (tumor regression grade; TRG): il TRG1 rappresenta fibrosi all'interno della parete esofagea senza cellule tumorali residue (pCR); il TRG2 rappresenta rare cellule tumorali all'interno della componente di fibrosi; il TRG3 rappresenta un aumento della componente cellulare tumorale, ma la fibrosi risulta ancora predominante. Il TRG4 rappresenta una maggior componente di cellule tumorali rispetto alla componente di fibrosi; e il TRG5 rappresenta una completa assenza di caratteristiche di regressione.

RISULTATI

- *Caratteristiche dei pazienti e del tumore*

Sono entrati nello studio 176 pazienti con un'età mediana di 60.6 anni (IQR 54.1 – 66.5). Il numero di linfonodi asportati per paziente è stato di 17. La maggioranza dei pazienti aveva tumore residuo nell'esofago resecato (60.2%). In più, tumore residuo fu repertato sia nell'esofago che in almeno un linfonodo nel 27.3% dei pazienti. Settanta pazienti (39.8%) presentavano una completa regressione tumorale (TRG1) nella sede primitiva del tumore, 27 (15.3%) presentavano TRG2, 31 (17.6%) TRG3, 42 (23.9%) TRG4, e 6 (3.4%) TRG5. È stata osservata una significativa associazione tra il TRG e lo stadio ypT

($p < 0.0001$). Prendendo in considerazione lo stadio ypN, la percentuale di pazienti con stadio ypN0 è risultata essere significativamente maggiore nei gruppi TRG1 e TRG2-3, rispetto ai gruppi TRG4-5. ($p = 0.01$)

- Sopravvivenza

La mortalità perioperatoria è stata del 4% (7/176). La sopravvivenza a 5 anni è stata del 43.4%. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 62% nel gruppo con pCR, paragonata al 45.4% nel gruppo di pazienti senza coinvolgimento linfonodale (ypT1-4N0) e del 19.4% nei pazienti con metastasi linfonodali (pT1-4N1). ($p = 0.0005$)

Un significativo miglioramento nella sopravvivenza si è osservato ($p = 0.003$) confrontando le classi TRG1-2 con le classi TRG3-5 con una sopravvivenza a 5 anni di 54.3% e 28%, rispettivamente. In più abbiamo analizzato l'associazione tra il numero totale dei linfonodi asportati e la sopravvivenza usando un modello di regressione di Cox con una sola variabile esplicativa (il numero totale di linfonodi asportato come variabile continua). Il modello ha dimostrato che è presente una riduzione significativa del rischio di morte all'aumentare del numero di linfonodi asportati.

- Recidiva di tumore e pattern della recidiva

La prevalenza di recidiva loco-regionale è significativamente inferiore nei pazienti con pCR (22.2%) rispetto ai pazienti con stadio ypT1-4N0 (53.3%) e stadio ypT1-4N1 (77.7%), $p = 0.001$. Parallelamente, pazienti con un miglior TRG hanno avuto una minor incidenza di metastasi locoregionali. ($p = 0.001$) Quando abbiamo analizzato l'incidenza di recidiva loco-regionale nelle classi TRG, e le classi TRG1-2 sono state confrontate con le classi TRG3-5, la percentuale è stata del 35.1% versus 75.7% ($p = 0.001$).

- Fattori prognostici

L'analisi univariata ha identificato cinque fattori associati a una miglior prognosi: lo stadio ypT ($p = 0.004$), lo stadio ypN ($p = 0.0001$), il numero di linfonodi rimossi ($p = 0.03$), il numero di linfonodi metastatici ($p = 0.0007$) e la classificazione TRG ($p = 0.003$). Per quanto riguarda l'analisi multivariata i risultati sono stati i seguenti: lo stadio ypN ($p < 0.0001$, OR 2.38) è risultato essere il più forte fattore prognostico favorevole, seguito dal numero totale dei linfonodi

rimossi ($p=0.002$, OR 0.97), modellato come variabile continua, e la classificazione TGR ($p=0.05$, OR 1.48).

Secondo studio: può l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia influenzare la prognosi?

La popolazione analizzata è stata selezionata tra tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di esofagectomia dopo terapia neoadiuvante per cancro epidermoide, tra il 1998 ed il 2007. I pazienti che hanno completato il trattamento neoadiuvante e poi sono stati sottoposti a chirurgia sono stati analizzati e divisi dapprima in tre gruppi in base alla lunghezza dell'intervallo tra la terapia neoadiuvante e la chirurgia: Gruppo 1 ≤ 30 giorni ($n=17$); Gruppo 2, 31-60 giorni ($n=83$); Gruppo 3, 61-90 giorni ($n=29$). Successivamente, per rendere i gruppi più omogenei, i pazienti sono stati divisi in due gruppi usando la mediana della lunghezza dell'intervallo come cut-off (46 giorni): Gruppo A, ≤ 46 giorni ($n=66$); Gruppo B, > 46 giorni ($n=63$).

- *Analisi dei risultati e delle caratteristiche anatomo-patologiche*

Tutti gli atti operatori sono stati valutati da un unico chirurgo dello staff e le difficoltà tecniche relative alla dissezione chirurgica sono stata classificate nel seguente modo: Grado 1 = normali piani periesofagei di dissezione; Grado 2 = presenza di fibrosi periesofagea; Grado 3 = presenza di densa fibrosi periesofagea; Grado 4 = fibrosi periesofagea difficilmente disseccabile con il bisturi a lama; Grado X = presenza di infiltrato tumorale periesofageo.

Lo stadio anatomo-patologico è stato classificato secondo il sistema AJCC (i.e. pTNM).

RISULTATI

La popolazione dello studio è composta da 129 pazienti (99 maschi; 30 femmine) con un'età mediana di 60.4 anni (IQR 54.3 – 66.6). Al momento dell'intervento, 9 (7%) pazienti presentavano un tumore non resecabile e pertanto l'esofagectomia non è stata eseguita e 14 (10.9%) pazienti hanno avuto una resezione incompleta (R1-2). Perciò, una resezione completa fu ottenuta in 106 pazienti.

- Prima parte dell'analisi

I tre gruppi non differivano significativamente in termini di sesso, età indice di Karnofsky (performance status), comorbilità, rischio anestesilogico

(ASA), regime chemioradioterapico neoadiuvante, tossicità legata al trattamento e classificazione TNM clinica. Il tipo di resezione è stato simile nei tre gruppi ($p=0.25$). La difficoltà della resezione chirurgica, la morbilità postoperatoria (6/17, 35.3% nel Gruppo 1, 35/83 42.2% nel gruppo 2 e 13/29, 44.8% nel gruppo 3; $p=0.81$) e la mortalità (2/83, 2.4% nel Gruppo 2 e 3/29, 10.3% nel Gruppo 3; $p=0.11$) sono risultate simili.

Una pCR è stata documentata in 33/106 pazienti (31.1%), similmente distribuiti nei tre gruppi. Il numero dei linfonodi rimossi per paziente e lo stadio patologico sono stati simili nei tre gruppi.

Il follow-up mediano è stato di 26.7 mesi (IQR 12.9-51). La sopravvivenza a 5 anni è stata del 38.2%. Paragonando i tre gruppi la sopravvivenza a 5 anni è stata dello 0% nel Gruppo 1, del 43.1% nel Gruppo 2 e del 35.9% nel Gruppo 3 ($p=0.13$).

I pazienti con resezione completa ($n=106$) sono stati considerati separatamente: la sopravvivenza a 5 anni è stata del 46.6%, e non sono emerse differenze nei tre gruppi. Una recidiva di qualsiasi tipo, loco-regionale o sistemica, è stata registrata ad un intervallo mediano di 12 mesi (IQR 5-19) in 40 dei 106 (37.7%) pazienti, dei quali 7 (50%) nel Gruppo 1, 28 (40.6%) nel Gruppo 2 e 5 (21.7%) nel Gruppo 3 ($p=0.45$).

- Seconda parte dello studio

I due gruppi non differivano significativamente in termini di sesso, età, indice di Karnofsky (performance status), comorbilità, rischio anestesilogico (ASA), regime chemioradioterapico neoadiuvante, tossicità legata al trattamento e classificazione TNM clinica. Il tipo di resezione è stato simile nei due gruppi, con una resezione completa in 58/66 (87.9%) pazienti nel Gruppo A e in 48/63 (76.2%) pazienti nel Gruppo B. ($p=0.17$). La difficoltà della resezione chirurgica, la morbilità (26/66, 39.4% versus 28/63, 44.4%; $p=n.s.$) e la mortalità postoperatoria (1/66, 1.5% versus 4/63, 6.3%; $p=n.s.$) non sono risultate statisticamente diverse nei due gruppi.

Una cPR è stata documentata in 20/58 (34.5%) pazienti nel Gruppo A e 13/48 (27.1%) pazienti nel Gruppo B ($p=n.s.$). Il numero di linfonodi rimossi per paziente e lo stadio patologico sono risultati simili nei due gruppi.

La sopravvivenza a 5 anni è stata del 33.1% nel Gruppo A e 42.7% e nel Gruppo B ($p=0.64$), considerando i pazienti con una resezione completa

separatamente, la sopravvivenza è stata del 37.8% nel Gruppo A e del 56.3% nel Gruppo B ($p=0.18$). L'intervallo mediano dell'insorgenza di recidiva è stato di 11,5 mesi (6-24) nel gruppo A e 12 mesi (6-24) nel Gruppo B ($p=0.83$). La prevalenza delle recidive è stata significativamente inferiore ($p=0.02$) nel Gruppo B (25%) rispetto al Gruppo A (48.3%)

- Fattori prognostici

L'analisi univariata, calcolata sui 106 pazienti con resezione completa ha identificato i seguenti fattori prognostici associati con una miglior sopravvivenza: età ($p=0.005$), stadio ypT ($p=0.002$), stadio ypN ($p=0.006$), grading del tumore ($p=0.03$), stadio patologico ($p=0.005$), pCR ($p=0.002$), classificazione TRG ($p=0.05$) e numero di linfonodi rimossi ($p=0.02$). L'analisi multivariata ha evidenziato i seguenti fattori prognostici indipendenti: la pCR ($p=0.003$) è stato il più forte fattore prognostico favorevole seguito dall'età ($p=0.007$) e dal grading del tumore ($p=0.03$).

Terzo studio: pianificazione del follow-up oncologico in base al rischio individuale di recidiva.

Lo studio si basa su un'analisi retrospettiva e nello studio sono stati considerati i pazienti affetti da carcinoma dell'esofago toracico e/o della giunzione esofago-gastrica, sottoposti a resezione chirurgica tra gennaio 1992 e dicembre 2007. Circa un terzo dei pazienti, valutati nello studio, è stato candidato alla chirurgia resettiva dopo essere stato sottoposto a trattamenti neoadiuvanti. Sono stati considerati i pazienti affetti da carcinoma dell'esofago e/o della giunzione esofago-gastrica, con istotipo squamocellulare o adenocarcinomatoso, sottoposti a resezione completa (R0). Sulla base della stadiazione anatomicopatologica del pezzo operatorio, sono stati esclusi dallo studio i pazienti con presenza di metastasi a distanza. La stadiazione anatomopatologica si è basata sulla classificazione AJCC (i.e. pTNM).

RISULTATI

Il campione è costituito da 734 pazienti. L'età mediana è di 62.6 anni (IQR 55.2 -69.3). L'istotipo tumorale è il carcinoma squamocellulare in 416 pazienti (56.7%) e l'adenocarcinoma in 318 pazienti (43.3%). 494 pazienti (67.3%) sono stati sottoposti in prima istanza all'intervento chirurgico resettivo, mentre 240 pazienti (32.7%) sono stati sottoposti ad un trattamento neoadiuvante prima della chirurgia resettiva. 237 pazienti (32.3%) hanno eseguito successivamente un

trattamento adiuvante. La sopravvivenza complessiva è stata del 44.1% a 5 anni dalla resezione.

All'analisi multivariata, solo le variabili "stadio TNM patologico di malattia" ($p < 0.0001$) e "sede della neoplasia" ($p < 0.0001$) sono risultate significativamente correlate alla "*disease-free survival*" (DFS). Stratificando i pazienti in base alle due variabili che sono risultate significativamente correlate con il DFS, e cioè "p stadio TNM" e "sede della neoplasia", si ottengono quattro coorti di pazienti. I pazienti affetti da neoplasia in p stadio precoce + sede inferiore/giunzione esofago-gastrica hanno un DFS significativamente migliore rispetto ai pazienti affetti da neoplasia in stadio precoce + sede superiore/media. La sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente del 78% e del 57% ($p < 0.0001$).

Anche per quanto riguarda i pazienti affetti da neoplasia in p stadio tardivo, i pazienti con sede della neoplasia toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica hanno un DFS significativamente migliore dei pazienti con una neoplasia in sede toracica superiore/media. La sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente del 34.1% e del 21.4% ($p < 0.0001$).

- Timing delle recidive

Recidiva neoplastica è stata documentata in 294 dei 734 pazienti operati (40%). La mediana di insorgenza è stata di 12 mesi (IQR 6 – 18.5). Il 75 % delle recidive si è manifestata entro 18 mesi ed il 90% entro 34 mesi.

- Caratteristiche della recidiva in base alla sede e allo stadio patologico della neoplasia

Le neoplasie del tratto toracico superiore e medio recidivano soprattutto localmente, sia quando la malattia è negli stadi iniziali (61.1% delle recidive sono loco-regionali) sia quando la malattia è negli stadi più avanzati (63.3% delle recidive sono loco-regionali). Le neoplasie del tratto toracico inferiore e della giunzione esofago-gastrica, invece, recidivano soprattutto a distanza, sia quando la malattia è negli stadi iniziali (60.6% delle recidive sono sistemiche) sia quando la malattia è negli stadi tardivi (52.3% delle recidive sono sistemiche).

- Stima matematica del DFS

È stato stimato un modello di regressione di Cox, per individuare i fattori predittivi indipendenti di DFS; le variabili esplicative incluse sono quelle che presentavano un valore della p inferiore a 0.10 nell'analisi univariata. Tramite il

modello, sono state calcolate le stime del DFS per ogni combinazione dei fattori prognostici significativi (“stadio TNM patologico” e “sede della neoplasia primitiva”) e da queste è stata ricavata la funzione di distribuzione cumulativa.

- Stima delle visite in base al modello matematico

Il suddetto modello di regressione di Cox è stato utilizzato per pianificare il *timing* di ogni visita, al fine di ottenere un’uguale probabilità di insorgenza di recidiva ad ogni visita. Sono stati stimati gli intervalli di tempo necessari per programmare 10 visite di controllo entro i primi 60 mesi dall’intervento (come nel *follow-up* attualmente in uso). In futuro, si provvederà alla validazione dello schema di *follow-up* proposto, utilizzandolo nella pratica clinica presso il nostro Centro. In base al *timing* ottimale dei controlli del *follow-up* oncologico, sono state, altresì, indicate le indagini cliniche e/o strumentali consigliate ad ogni visita, al fine di ottimizzare le risorse, personalizzandole in base alle caratteristiche del gruppo di pazienti considerato e in base al rischio di sviluppare una recidiva in quel periodo.

DISCUSSIONE

Diverse importanti considerazioni emergono dal primo studio. Innanzitutto, in contrasto con la sopravvivenza storica a 5 anni, attualmente c’è un notevole trend di miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti con neoplasia localmente avanzata del cancro dell’esofago grazie anche all’aumentato utilizzo dei protocolli di terapia neoadiuvante. Secondo, il coinvolgimento linfonodale riveste un ruolo prioritario nel determinare la prognosi. Terzo, il numero di linfonodi rimossi, i quali possono essere asportati solo mediante una più ampia linfadenectomia, è un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza indicando che una linfadenectomia estesa migliora la sopravvivenza. E’ opportuno interpretare i dati con cautela perché i bias non possono essere esclusi, ciononostante abbiamo evidenziato che il numero dei linfonodi rimossi è un fattore prognostico indipendente ed è il solo fattore che può essere influenzato dal chirurgo. In tempi in cui la chirurgia resettiva dell’esofago può essere eseguita con un tasso di mortalità accettabile, maggior enfasi deve essere posta nell’eseguire una procedura oncologicamente adeguata.

Anche dal secondo studio emergono interessanti considerazioni. Non è presente in letteratura un’analisi riguardante l’effetto che un diverso intervallo tra il completamento della terapia neoadiuvante e la chirurgia possa avere, come

invece è presente per quanto riguarda il cancro del colon-retto. Il nostro lavoro risulta essere il primo che considera questo aspetto nel cancro dell'esofago. Va sottolineato che il tasso di reseccabilità risulta essere analogo nei vari intervalli considerati, suggerendo che i benefici della terapia neoadiuvante in termini di *downstaging* del tumore non sono compromessi da un più lungo intervallo. Inoltre, un più lungo intervallo non sembra associato a una peggiore risposta patologica e non varia la difficoltà di dissezione chirurgica, come pure il tasso di morbilità e mortalità. Con tutti i limiti di un lavoro retrospettivo, i nostri risultati potrebbero essere una forte spinta per la comunità chirurgica ed oncologica circa la stesura di un protocollo di studio randomizzato, il quale potrebbe permettere di delineare il miglior timing della chirurgia dopo terapia neoadiuvante.

Lo scopo della sorveglianza oncologica è quello di seguirli con regolari controlli clinici e strumentali, in modo da diagnosticare tempestivamente eventuali recidive neoplastiche, complicanze tardive, o l'insorgenza di seconde neoplasie. Peraltro, in letteratura non esiste un protocollo di follow-up accettato in modo unanime per quanto riguarda il cancro dell'esofago. Le considerazioni che possono essere fatte sono le seguenti: il costo della sorveglianza oncologica post-chirurgica è molto elevato e correlato soprattutto alla capacità di ogni visita di controllo di cogliere il maggior numero possibile di recidive. Inoltre, è molto importante programmare le visite di follow-up in modo da diagnosticare precocemente le recidive, al fine di poterle trattare in tempi utili. Il programma di sorveglianza oncologica che viene proposto nel presente studio si differenzia da quelli attualmente in uso presso il nostro Centro e a livello internazionale, in quanto è stato personalizzato al singolo paziente in base al suo specifico rischio di recidiva nel tempo. Tale schema di follow-up fornisce un timing ottimale per le visite di controllo, aumentando la frequenza dei controlli quando il rischio individuale di recidiva è maggiore. Contemporaneamente, questo schema di follow-up consente di ridurre la frequenza dei controlli quando la probabilità che si verifichi una recidiva è ridotta.

ABSTRACT

Background

The incidence of esophageal cancer still increases in many countries and overall prognosis is poor despite advances in multimodal therapy. Surgical resection remains an essential cornerstone in the treatment of fit patients with resectable esophageal cancer and complete resection surgery (R0 resection) offers a real chance of cure in a proportion of patients. Surgery alone is curative in patients with early-stage tumors, but most patients present with dysphagia and have a locally advanced disease. Consequently, attention has been focused on the use of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) in an effort to reduce tumor burden, increase the rate of complete resections, eradicate micrometastases, decrease cancer cell dissemination during intervention and prolong survival.

Moreover, there is considerable controversy among surgeons regarding the extent of lymph node dissection during esophagectomy. Recently, attention was driven to the lymphatic spread because it is considered a strong prognostic factor.

Finally, even patients with a complete resection and without nodal metastasis, may develop tumor recurrence after esophagectomy.

Therefore, the aims of the study were:

1) To evaluate the impact of lymphadenectomy on survival in operated patients after neoadjuvant therapy.

2) to evaluate if delayed surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy affects postoperative outcomes in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.

3) to evaluate the patterns of tumor recurrence after esophagectomy, that is its timing and location. We also investigated if the recurrence is influenced by

tumor-related variables and/or type of treatment. Based on these findings, we investigated the optimal timing for follow-up visits after esophagectomy for cancer, with the purpose of obtaining the diagnosis of recurrence as early as possible, when treatment may be more effective.

First study: the impact of lymphadenectomy

Methods

Patients who underwent esophagectomy for squamous esophageal cancer after neoadjuvant therapy from 1992 to 2007 composed the study population.

Results

Of 207 patients, R0 resection was achieved in 176 (85%) [median age 60.6 years, IQR 54.1-66.5, male /female 132/44]. Fifty-one patients (29%) had a complete pathologic response (pCR), and there were 16 (9.1%) stage I, 71 (40.3%) stage II, 22 (12.5%) stage III and 16 (9.1%) stage IV cases. The overall 5-year survival was 43.4%. The 5-year survival of patients achieving a pCR was 62% compared to 45.4% of patients who were node-negative and 19.4% in patients who were node-positive ($p=0.0005$). Univariate analysis identified 5 factors associated with better survival rate: the ypT status ($p=0.004$), the ypN status ($p=0.0001$), the number of removed nodes ($p=0.03$), the number of nodes involved ($p=0.0007$) and the TRG classification ($p=0.003$). By multivariate analysis, the more predictive variables of overall survival were the ypN status ($p<0.0001$), the number of harvested nodes ($p=0.002$) and the the TRG classification ($p=0.05$)

Second Study: does delayed surgery have an impact on outcome?

Methods

One hundred twenty nine consecutive patients with locally advanced esophageal cancer, treated between 1998 and 2007, were retrospectively analyzed using prospectively collected data. Patients were divided into three groups based on timing to surgery: Group 1, ≤ 30 days (n=17); Group 2, 31-60 days (n=83); Group 3, 61-90 days (n=29). Subsequently, only two -numerically more consistent- groups were studied, using the median value of timing intervals as a cut-off level: Group A, ≤ 46 days (n=66); Group B, > 46 days (n=63).

Results

Groups were comparable in terms of patient and tumor characteristics, type of neoadjuvant regimen, toxicity, postoperative morbidity and mortality rates, tumor downstaging and pathologic complete responses. The overall 5-year actuarial survival rate was 0% in Group 1, 43.1% in Group 2, and 35.9% in Group 3 (p=0.18). After R0 resection (n=106), the 5-year actuarial survival rate was 0%, 51% and 47.3%, respectively (p=0.18). Tumor recurrence after R0 resection seemed to be inversely related, even if not significantly (p=0.17), to the time interval between chemoradiation and surgery: 50% in Group 1, 40.6% in Group 2, and 21.7% in Group 3. When considering only two groups, the overall 5-year survival was 33.1% in Group A and 42.7% in Group B (p=0.64); after R0 resection, the 5-year survival was 37.8% and 56.3%, respectively (p=0.18). The rate of tumor recurrence was significantly lower in Group B (25%) than in Group A (48.3%) (p=0.02).

Third study: planning post-operative oncology surveillance visits based on individual risk.

Methods

This study is based on a retrospective analysis, performed on prospectively collected data using a dedicated database. The study population included patients affected by squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the thoracic esophagus / esophago-gastric junction, who underwent esophagectomy (with an R0 resection) between January 1992 and December 2007. Patients with visceral metastasis were excluded. The final study population consisted of 734 patients (590 males and 144 females) with a median age of 62.6 years.

Results

Disease free survival (DFS) was 57.6% at 3 years and 53.5% at 5 years. At multivariate analysis, pathological TNM stage and tumor site were significantly related to DFS. Tumor recurrence after esophagectomy was detected in 294 of 734 patients (40%). Median time to recurrence was 12 months. Seventy-five per cent of the recurrences developed within 18 months, and 90% within 34 months. Early recurrences –i.e. within 12 months- were related to a significantly worse prognosis. Patients who had their recurrence treated with chemotherapy and/or radiotherapy or resection surgery or endoscopic palliation had a significantly better survival compared to those who had no treatment. Moreover, patients who underwent surgical resection of their recurrence had a better prognosis compared to those who were treated differently.

A Cox regression analysis of the significant variables for tumor recurrence was used to model a new planning for oncologic follow-up. We defined also the optimal timing for surveillance visits, to obtain the same constant distribution of recurrences in each period between two controls. To reach this purpose, we tried to individualize the frequency of follow-up visits based on the individual patient's risk of tumor recurrence over time. This follow-up scheme allows an optimal

timing for control visits, using a greater number of controls when the personal risk of recurrence is higher, so that diagnosis of tumor recurrence can be made in time to treat it effectively. Also, this follow-up scheme allows to reduce the frequency of instrumental examinations when the probability of recurrence is lower.

Conclusions

1) The number of lymph nodes removed is an independent predictor of survival after esophagectomy and achieving a node-negative status is the major determinant of outcome following neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery.

2) Delayed surgery after neoadjuvant chemoradiation does not compromise the outcomes of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Delaying surgery up to 90 days, offers relevant advantages in the clinical management of the patients, can reduce tumor recurrences, and may improve prognosis after complete R0 resection surgery.

3) Forty per cent of the patients undergoing esophagectomy for cancer developed tumor recurrence. Treatment of recurrence seems to improve prognosis significantly. The new follow-up scheme, personalized to the single patient on the basis of his individual risk of recurrence, allows early diagnosis and prompt treatment of the recurrence, avoiding unnecessary visits and instrumental examinations.

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato un'incidenza di 410.000 casi/anno per le neoplasie epiteliali maligne dell'esofago, le quali rappresenano, quindi, nell'uomo la settima causa di morte per neoplasia nel mondo.¹ Il cancro dell'esofago é caratterizzato da una elevata differenza di incidenza geografica: in Nord America ed in Europa, l'incidenza media annua é di 5/100.000 maschi e di 1/100.000 femmine.^{2,3} In Italia, nella Regione Veneto, l'incidenza delle neoplasie dell'esofago é più che doppia (13/100.000/anno) rispetto ai dati sopra riportati ed alla media nazionale italiana.

Il carcinoma epidermoide e l'adenocarcinoma rappresentano gli istotipi di carcinoma esofageo più frequenti e - globalmente considerati - costituiscono il 95% delle neoplasie maligne esofagee. I carcinomi epidermoidi sono tipicamente associati al fumo di tabacco, al consumo di alcolici, alla assunzione abituale di bevande/cibi molto caldi e alla malnutrizione.^{4,5} Gli adenocarcinomi insorgono più frequentemente nel sesso maschile ed in soggetti di razza bianca dei Paesi industrializzati dell'Europa e Nord America. In tali soggetti, i fattori eziologici piu' importanti sono il reflusso gastro-esofageo (e l'esofago di Barrett ad esso associato) e l'obesità.⁶ Negli ultimi 10 anni l'Organizzazione Mondiale della Sanità e vari Registri Tumori Nazionali hanno dimostrato un progressivo incremento di incidenza degli adenocarcinomi esofagei (con parallelo decremento della prevalenza del carcinoma epidermoide). I dati epidemiologici disponibili dimostrano che, nei paesi occidentali, l'adenocarcinoma dell'esofago è la neoplasia solida con il maggiore tasso di incremento annuo (superiore anche a quello del melanoma) e, attualmente, costituisce il 50-70% delle neoplasie dell'esofago.

Negli anni 2005-2006 l'adenocarcinoma ha rappresentato il 40% delle neoplasie esofagee diagnosticate/trattate presso il Centro Regionale per le Malattie dell'Esophago di Padova.

Inoltre, è necessario aggiungere che il carcinoma dell'esofago e del cardias è ancor oggi una delle neoplasie solide con la prognosi più infausta, con una sopravvivenza globale a 5 anni che si attesta intorno al 6-16%.⁷ Ciò è dovuto sia al fatto che è spesso diagnosticato in fase avanzata, sia a causa della sua aggressività. Infatti, il cancro dell'esofago è spesso asintomatico nelle fasi precoci e i pazienti affetti da tale patologia ricorrono al medico curante quando compare disfagia per i cibi solidi, e questo è un sintomo ormai tardivo. Per questo motivo, la maggior parte dei pazienti si presenta con una neoplasia localmente avanzata.

La chirurgia, a tutt'oggi, rimane un punto fermo nel trattamento del cancro dell'esofago e nei pazienti con neoplasia esofagea in stadio precoce, cioè in assenza di secondarismi linfonodali e/o a distanza, la chirurgia resettiva è l'unico trattamento che può offrire reali prospettive di cura e/o di guarigione, purché la resezione chirurgica sia completa (R0).⁸ Al contrario, nei pazienti con una neoplasia localmente avanzata, storicamente, la sola chirurgia otteneva una sopravvivenza a cinque anni del 10-20%.⁹ Per questo motivo, durante gli ultimi decenni, sono stati introdotti approcci neoadiuvanti di chemio- e radio-terapia, allo scopo di migliorare i tassi di sopravvivenza. Attualmente, la chemio- e radio-terapia neoadiuvante, seguita dalla resezione chirurgica, è diventata lo standard di trattamento per le forme localmente avanzate al momento della diagnosi. I potenziali vantaggi della terapia neoadiuvante sono il *downstaging* della neoplasia, l'aumento del tasso di reseccabilità, la possibilità di eliminare le micrometastasi e, pertanto, di prolungare la sopravvivenza.

E' peraltro noto come vi sia una risposta significativa alla chemio-radioterapia solo nel 50-60% dei casi trattati e la prognosi di questi pazienti è influenzata in modo significativo dal tipo di resezione (R0 vs. R1-R2) e dallo stadio linfonodale. Quest'ultimo punto è sempre stato oggetto di dibattito. Infatti, per quanto riguarda il cancro dell'esofago, la diffusione linfatica delle cellule tumorali è erratica e i linfonodi presenti nelle regioni anatomicamente vicine alla lesione tumorale possono essere esenti da metastasi, mentre possono essere colpiti linfonodi più distanti. Tale fenomeno è conosciuto ed è presente anche nel cancro della tiroide¹⁰ o nel cancro non a piccole cellule del polmone,¹¹ mentre è completamente diverso ciò che accade per il cancro della mammella, in cui l'evento di una diffusione linfonodale a distanza è un evento estremamente raro.¹² Tale fenomeno è ben conosciuto da tempo dai chirurghi che si occupano di patologia neoplastica dell'esofago, grazie anche al pionieristico lavoro di Sakata del 1903¹³ sui vasi linfatici dell'esofago. Egli dimostrò che la tonaca sottomucosa non aveva un drenaggio linfonodale segmentario, ma aveva piuttosto uno sviluppo longitudinale. Inoltre, i linfonodi che drenano l'esofago sono presenti anche in distretti anatomici molto distanti tra loro e ciò è dovuto alle due diverse origini embriologiche dell'esofago. L'esofago, infatti, ha due maggiori distretti linfonodali di drenaggio: uno in addome intorno al tronco celiaco e uno nel mediastino. Akiyama¹⁴ ha evidenziato, in un suo studio del 1992, che nei pazienti con tumore localizzato nel terzo inferiore dell'esofago e/o cardias era presente un coinvolgimento linfonodale nel mediastino superiore nel 9.8% dei casi, mentre nei pazienti con tumore localizzato nel terzo superiore dell'esofago era presente un coinvolgimento linfonodale nella regione gastrica nel 31.8% dei casi.

Per tali motivi la ricerca svolta durante il triennio di Dottorato si è focalizzata su tre aspetti:

1) Abbiamo analizzato l'impatto dell'estensione della linfadenectomia e l'efficacia di una dettagliata analisi anatomopatologica del pezzo operatorio in una serie continua di pazienti sottoposti a trattamento chemio- e radio-terapico neoadiuvante seguito dall'intervento di esofagectomia. Infatti, il ruolo della linfadenectomia è un tema molto dibattuto in campo internazionale.¹⁵ Negli Stati Uniti esistono tuttora due scuole di pensiero circa il trattamento chirurgico del cancro dell'esofago toracico e del cardias: da un lato viene proposta la chirurgia trans-toracica "en-bloc" con linfadenectomia allargata del mediastino,^{16,17} dall'altro si continua a proporre l'approccio trans-iatale che ha come limite intrinseco una pressoché assente asportazione dei linfonodi intratoracici mediastinici.¹⁸⁻²⁰ Inoltre, da una recente analisi statunitense ricavata dal *SEER database*, riguardante il cancro dell'esofago, emerge che la mediana dei linfonodi esaminati, in più di 5600 esofagectomie eseguite, è stata solamente di 8 linfonodi.

In secondo luogo, la classificazione della regressione istologica per valutare oggettivamente la risposta alla chemio- e radio-terapia neoadiuvante usando criteri morfologici, gioca un ruolo importante nel predire la sopravvivenza. Una comune osservazione riportata nei trials clinici riguarda la sopravvivenza dei pazienti con una risposta patologica completa (pCR) che viene ottenuta circa nel 60% dei pazienti trattati.²¹ Anche altri parametri, inoltre, sembrano associati ad un miglioramento della prognosi: la percentuale di cellule tumorali vitali nel tumore primitivo, l'infiltrazione perilinfonodale, l'infiltrato linfo-monocitario e l'invasione vascolare e perineurale. Per tale motivo abbiamo

voluto approfondire l'aspetto anatomico-patologico delle risposte alla terapia neoadiuvante.

2) Successivamente, la ricerca si è focalizzata sull'analisi del timing della chirurgia dopo trattamento neoadiuvante. Con questo studio si è voluto valutare se l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia potesse in qualche modo influenzare i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e la prognosi a distanza. In questo ambito non sono presenti studi per quanto riguarda il cancro dell'esofago, mentre sono presenti in letteratura studi riguardanti altri tipi di neoplasie, quali il cancro del colon-retto.

3) Come terzo aspetto, abbiamo analizzato il pattern delle recidive e l'intervallo di insorgenza delle stesse dal momento dell'intervento, in una coorte di pazienti sottoposti a chirurgia per cancro dell'esofago toracico e del cardias, allo scopo di ottimizzare il follow-up clinico e strumentale. Tuttora, infatti, si dibatte su quale sia il significato di un follow-up oncologico nel cancro esofageo, quale debba essere il corretto *timing* di valutazione del paziente e se il trattamento precoce delle recidive abbia effettivamente un'utilità per migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente. Pertanto, lo scopo di questa parte dello studio è stato quello di valutare, nei pazienti operati di esofagectomia per cancro, il pattern di recidiva, ovvero il *timing*, la sede e le modalità di recidiva, e se la stessa potesse essere influenzata dalle variabili correlate con il tumore e/o con le scelte terapeutiche. Scopo ulteriore dello studio è stato quello di valutare la tempistica ottimale del follow-up oncologico, al fine di ottenere una diagnosi precoce delle recidive e, conseguentemente, un loro utile trattamento.

PRINCIPALI OBIETTIVI RAGGIUNTI

Primo studio: l'impatto della linfadenectomia nel trattamento chirurgico.

MATERIALI E METODI

E' stata condotta un'analisi retrospettiva su dati raccolti prospetticamente mediante il Database del Centro Regionale del Cancro dell'Esophago.

Per quanto riguarda questo primo studio, sono stati considerati i pazienti con cancro epidermoide dell'esofago toracico e cardias. La valutazione pre-operatoria in tutti i pazienti ha incluso l'esofagogastroduodenoscopia, la radiografia del tubo digerente prime vie con pasto baritato, la TAC del torace e dell'addome completo, la laringoscopia e la tracheobroncoscopia. Dal 2000 è stata introdotta l'ecoendoscopia e dal 2005 la PET-TAC.

I pazienti che non presentavano metastasi a distanza ad altri organi viscerali venivano considerati portatori di una neoplasia localmente avanzata quando c'era evidenza di un coinvolgimento a tutto spessore dell'esofago (cT3) o un'infiltrazione delle strutture anatomiche adiacenti (cT4) o un coinvolgimento linfonodale (N1 or M1lym) e quindi sono stati avviati ad un trattamento chemio- e radio-terapico neoadiuvante. Sono stati esclusi i pazienti che al momento dell'intervento presentavano metastasi sistemiche o hanno avuto una resezione incompleta (R1-R2).

- *Trattamento*

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia neoadiuvante "*platinum-based*": il regime più comune è consistito in 5-fluorouracile e un agente "*platinum-based*". In alcuni casi i taxani o il cetuximab sono stati inclusi nel protocollo del trattamento. La radioterapia è stata solitamente somministrata in dosi giornaliere di 1.8 Gy per un totale di 45-50.4 Gy.

- *Tecnica chirurgica*

L'intervento di esofagectomia è stato condotto mediante approccio secondo Ivor–Lewis, attraverso accesso laparotomico e toracotomico destro nel caso si trattasse di una neoplasia dell'esofago medio ed inferiore. Una procedura secondo Mc-Keown, mediante un accesso addizionale in cervicotomia sinistra è stato riservato ai pazienti con neoplasia del terzo superiore dell'esofago. Un segmento di almeno 6-8 cm di esofago sano è stato resecato al di sopra del margine superiore del tumore per evitare un possibile coinvolgimento dei margini prossimali da parte del tumore. La linfadenectomia “en-bloc” è stata eseguita includendo i linfonodi paraesofagei, infra-carenali, mediastinici posteriori e paracardiali, così come i linfonodi localizzati lungo la piccola curvatura gastrica, l'origine dell'arteria gastrica sinistra, il tronco celiaco e l'arteria epatica comune e l'arteria splenica (con i linfonodi cervicali, i linfonodi lungo il nervo ricorrente e i paratracheali nel caso di cervicotomia sinistra). In pazienti con un elevato rischio operatorio l'intervento è stato eseguito con approccio transiatale, mediante laparotomia mediana e incisione cervicotomica sinistra. I linfonodi paraesofagei e mediastinici sono stati rimossi per quanto possibile data l'esposizione, ma una linfadenectomia completa non è stata ovviamente eseguita. La dissezione linfonodale addominale è stata la medesima descritta precedentemente.

- *Analisi anatomo-patologica*

Tutte le sezioni ottenute dal pezzo operatorio resecato, includendo i linfonodi, sono state rivalutate. Il numero medio di blocchi paraffinati analizzati è stato di 36.3 per paziente (IQR 22–63). Per ogni paziente le caratteristiche istologiche sono state analizzate nuovamente da due anatomopatologi separatamente. Lo stadio patologico è stato classificato secondo l'attuale AJCC

System (i.e. pTNM).²² In tutti i casi, ogni caratteristica di regressione dovuta alla terapia neoadiuvante è stata classificata applicando lo score proposto da Mandard²³ (*tumor regression grade*; TRG):

- TRG1: presenza di fibrosi all'interno della parete esofagea senza cellule tumorali residue (pCR);
- TRG2: presenza di rare cellule tumorali all'interno della componente di fibrosi;
- TRG3: presenza di un aumento della componente cellulare tumorale all'interno della fibrosi, ma la fibrosi risulta ancora predominante.
- TRG4: presenza di una maggior componente di cellule tumorali rispetto alla componente di fibrosi;
- TRG5: presenza di una completa assenza di caratteristiche di regressione.

Sono stati inoltre valutati il *pattern* di crescita, la percentuale di mitosi, la necrosi intratumorale, l'infiltrato linfocitario, l'invasione perineurale e vascolare e l'infiltrazione extracapsulare linfonodale.

- *Analisi statistica*

Le variabili categoriali sono state espresse come numero di pazienti e percentuale; le variabili numeriche continue sono state espresse come mediana ed intervallo interquartile (IQR). Le variabili categoriali sono state confrontate con il test di Fisher; le variabili numeriche continue con test non-parametrici come Wilcoxon-Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Le curve di sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meyer e l'analisi univariata di sopravvivenza è stata effettuata con il log-rank test. L'analisi multivariata è stata condotta

adooperando il *Cox proportional hazard model* per identificare fattori prognostici indipendenti. E' stato considerato significativo un *p-value* inferiore a 0.05. L'analisi è stata effettuata con il programma SAS 9.2.

RISULTATI

- *Caratteristiche dei pazienti e del tumore*

Dal gennaio 1992 al dicembre 2007, dei 496 pazienti consecutivi osservati presso il Centro Regionale del Cancro dell'Esophago con tumore epidermoide dell'esofago intratoracico, 289 (58.3%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di esofagectomia come primo trattamento e 207 (41.7%) pazienti sono stati sottoposti a terapia neoadiuvante prima della chirurgia. Di questo secondo gruppo, 5 pazienti (2.4%) presentavano metastasi sistemica a organi a distanza al momento dell'intervento e 26 (12.6%) hanno avuto una resezione incompleta (R1-2). Pertanto, questi pazienti sono stati esclusi. La popolazione finale oggetto dello studio, quindi, è composta da 176 pazienti con un'età mediana di 60.6 anni (IQR 54.1 – 66.5).

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte nella **tabella 1**.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei 176 pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante e chirurgia.		
Pazienti	176	
Sesso:		
Maschi	132	(75%)
Femmine	44	(25%)
Età (anni) *	60.6	(54.1 – 66.5)
Distribuzione per età:		
≤65	120	(68.2%)
>65	56	(31.8%)
Karnofsky's status >90%	146	(82.9%)
Perdita di peso >10%	39	(22.2%)
Localizzazione del tumore:		
Esophago superiore/medio	143	(81.3%)
Esophago inferiore	33	(18.7%)
*I dati sono espressi in come mediana, (IQR).		

Il più comune regime chemioterapico pre-operatorio consisteva in 5-fluorouracile e un farmaco *platinum based* (il regime standard era il seguente: DDP 100 mg/m² e 5-FU 1000 mg/m² al giorno in infusione continua dal giorno 1 al giorno 5, il tutto ripetuto per 3-4 cicli). Inoltre, sono stati talvolta incorporati nel trattamento i taxani. La radioterapia è stata solitamente somministrata in frazioni giornaliere di 1.8 Gy per un dosaggio totale di 45-50.4 Gy. La chemioterapia di solito è stata somministrata sovrapposta alla radioterapia, ma l'esatta sequenza è dipesa dal protocollo clinico adottato o dalle preferenze del singolo oncologo.

Un approccio transtoracico è stato eseguito in 162 pazienti (92%), mentre un approccio transiatale è stato eseguito in 14 pazienti (8%). La ricostruzione del tratto alimentare è stata confezionata mediante tubulizzazione dello stomaco in 89.8% pazienti, mediante interposizione colica in 13 pazienti e con interposizione digiunale in cinque.

Una pCR è stata documentata in 51 (29%) dei 176 pazienti, 16 (9.1%) presentarono uno stadio 1, 71 (40.3%) uno stadio 2, 22 (12.5%) uno stadio 3, e 16 (9.1%) uno stadio 4. La distribuzione per sesso ed età è risultata simile in tutti gli stadi patologici. Le caratteristiche del tumore e i risultati anatomopatologici sono riassunti nella **tabella 2**. Il numero di linfonodi asportati per paziente è evidenziato nella **figura 1**. La maggioranza dei pazienti aveva tumore residuo nell'esofago resecato (60.2%). In più, tumore residuo fu repertato sia nell'esofago che in almeno un linfonodo nel 27.3% dei pazienti. Nei pazienti senza tumore nell'esofago (n=70), solo 19 (27.1%) avevano uno o più linfonodi metastatici.

Settanta pazienti (39.8%) presentavano una completa regressione tumorale (TRG1) nella sede primitiva del tumore, 27 (15.3%) presentavano TRG2, 31

Tabella 2. Caratteristiche del tumore e analisi anatomo-patologica

Differenziazione		
Ben / Moderatamente differenziato (G1/G2)	124	(70.5%)
Scarsamente differenziato (G3)	52	(29.5%)
<hr/>		
Lunghezza del tumore*	2.5 cm (1.5 – 4)	
<hr/>		
Infiltrazione del tumore (cT)		
1	5	(2.9%)
2	27	(15.3%)
3	88	(50%)
4	56	(31.8%)
<hr/>		
Stato linfonodale (cN)		
0	56	(31.8%)
1	120	(68.2%)
<hr/>		
Stadio cTNM		
1	4	(2.2%)
2	47	(26.7%)
3	108	(61.4%)
4	17	(9.7%)
<hr/>		
Pattern di crescita:		
infiltrativo	74	(70%)
espansivo	32	(30%)
<hr/>		
Percentuale di mitosi		
Grado 1 (<10%)	19	(17.9%)
Grado 2 (10%-20%)	39	(36.8%)
Grado 3 (>20%)	48	(45.3%)
<hr/>		
Necrosi intratumorale		
Grado 1 (<33%)	56	(52.8%)
Grado 2 (33-66%)	33	(31.1%)
Grado 3 (>66%)	17	(16.1%)
<hr/>		
Infiltrato linfomonocitario		
0 (no)	5	(4.7%)
1 (basso grado)	87	(82.1%)
2 (alto grado)	14	(13.2%)
<hr/>		
Invasione		
no	106	(60.2%)
vascolare	15	(8.5%)
perineurale	14	(8%)
vascolare e perineurale	41	(23.3%)
<hr/>		
Classificazione TRG		
Grado 1	70	(39.8%)
Grado 2	27	(15.3%)
Grado 3	31	(17.6%)
Grado 4	42	(23.9%)
Grado 5	6	(3.4%)
<hr/>		
Linfonodi rimossi*	17	(12 – 22)
Linfonodi metastatici*	0	(0 – 1)
<hr/>		
ypT		
0	70	(39.8%)
1	20	(11.4%)

2	42 (23.9%)
3	43 (24.4%)
4	1 (0.5%)
<hr/>	
ypN	
0	128 (72.3%)
1	48 (21.7%)
<hr/>	
Stadio ypTNM	
0	51 (29%)
1	16 (9.1%)
2	71 (40.3%)
3	22 (12.5%)
4	16 (9.1%)

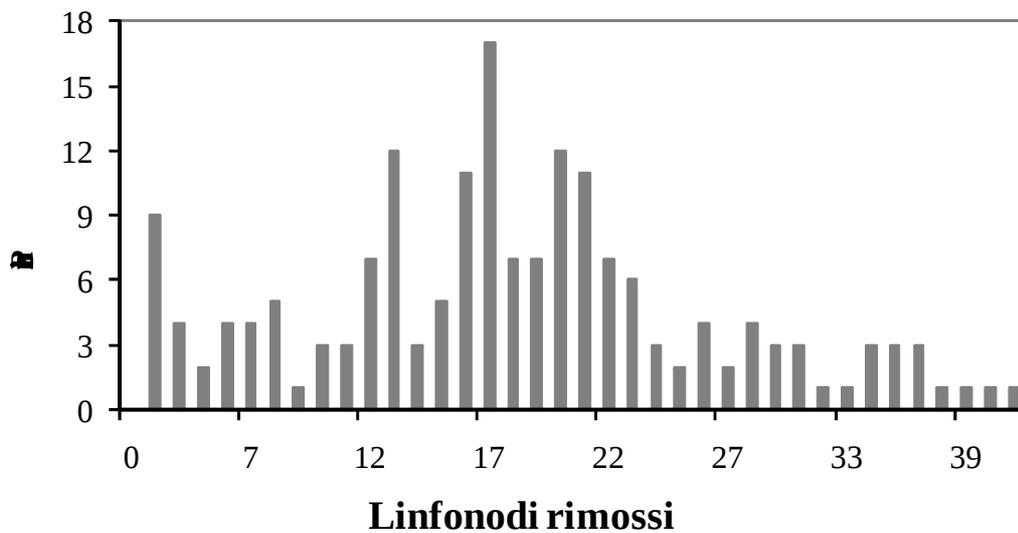


Figura 1. Distribuzione del numero dei linfonodi rimossi nei 176 pazienti con cancro dell'esofago. La mediana del numero di linfonodi rimossi è stata di 17.

(17.6%) TRG3, 42 (23.9%) TRG4, e 6 (3.4%) TRG5. È stata osservata una significativa associazione tra il TRG e lo stadio ypT ($p < 0.0001$). Prendendo in considerazione lo stadio ypN, la percentuale di pazienti con stadio ypN0 è risultata essere significativamente maggiore nei gruppi TRG1 e TRG2-3, rispetto al gruppo TRG4-5 ($p = 0.01$) [tabella 3]

Tabella 3. Correlazione tra TRG e stadio ypT e ypN

TRG 1	TRG 2-3	TRG 4-5	<i>p</i>
-------	---------	---------	----------

ypT 0-1	70	17	3	<0.0001
ypT 2-3-4	0	41	45	
ypN 0	56	45	27	0.01
ypN 1	14	13	21	

- *Sopravvivenza*

La mortalità perioperatoria è stata del 4% (7/176). Riguardo alla “*intention-to-treat analysis*”, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 43.4% (**fig. 2**). Le curve di sopravvivenza per i pazienti che presentavano una pCR sono state confrontate con la sopravvivenza dei pazienti con nessun coinvolgimento linfonodale (escludendo ovviamente i pazienti con risposta completa) e i pazienti con coinvolgimento linfonodale (**fig. 3**). La sopravvivenza a 5 anni è stata del 62% nel gruppo con pCR, paragonata al 45.4% nel gruppo di pazienti senza coinvolgimento linfonodale (ypT1-4N0) e del 19.4% nei pazienti con metastasi linfonodali (pT1-4N1). (p=0.0005)

L’impatto del grado di regressione tumorale sulla sopravvivenza è riassunto dalla **figura 4**. Si è osservato un significativo miglioramento nella sopravvivenza (p=0.003) confrontando le classi TRG1-2 e TRG3-5, le quali presentavano una sopravvivenza a 5 anni del 54.3% e 28%, rispettivamente.

In più abbiamo analizzato l’associazione tra il numero totale dei linfonodi asportati e la sopravvivenza usando un modello Cox di regressione con una sola variabile esplicativa (il numero totale di linfonodi asportato come variabile continua). Il modello ha dimostrato che è presente una riduzione significativa del rischio di morte all’aumentare del numero di linfonodi asportati.

- *Recidiva di tumore e pattern della recidiva*

Il pattern delle recidive e l’intervallo mediano sono elencati nella tabella 4.

Tabella 4. Pattern della recidiva e tempo mediano di insorgenza

Gruppo	N	Recidiva	p	Tipo di recidiva			p	Tempo mediano della 1 ^a recidiva (mesi) #	p
				Entrambe	Locale	Sistemica			
Tutti	176	75	-	5	41	28	-	15 (7 – 24)	-
pCR	51	18	0.08	1	4	13	0.001	11 (6 -30)	0.01
ypT1-4 N0	77	30		3	16	11		19 (12.5 – 31.5)	
ypT1-4 N1	48	27		2	21	4		8 (5 – 19.5)	
TRG 1	70	28	0.33	2	11	15	0.01	10.5 (5 – 25)	0.03
TRG 2	27	9		2	2	5		30 (18 – 48)	
TRG 3	31	15		1	12	2		16.5 (14 – 24)	
TRG 4	42	22		0	15	6		9 (6 – 19)	
TRG 5	6	1		0	1	0		12	
TRG 1-2	97	37	0.22	4	13	20	0.001	15 (7.5 – 30)	0.35
TRG 3-5	79	38		1	28	8		15 (6 – 22)	

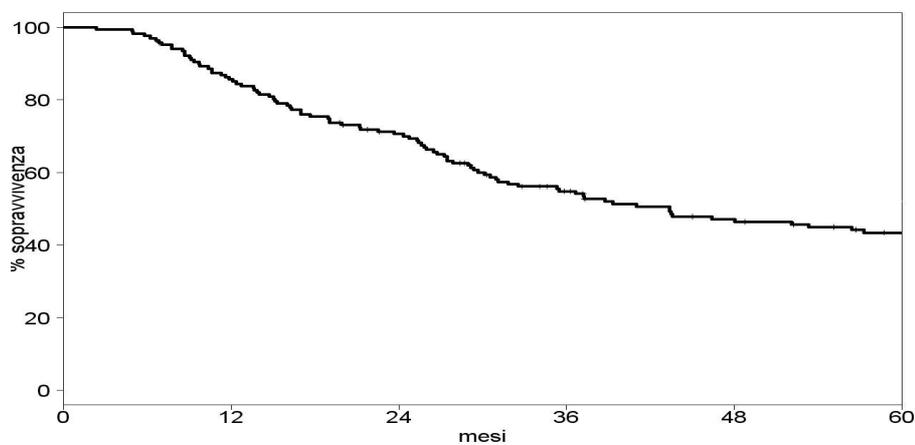


Fig.2. Sopravvivenza complessiva

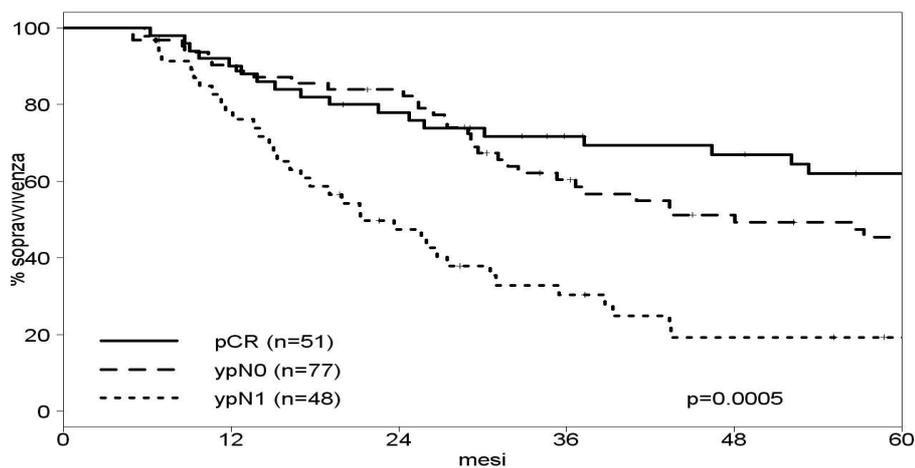


Fig.3 Sopravvivenza dei pazienti con risposta patologica complete paragonata con gli stadi yp(qualsiasi T)N0 e yp(qualsiasi T)N1.

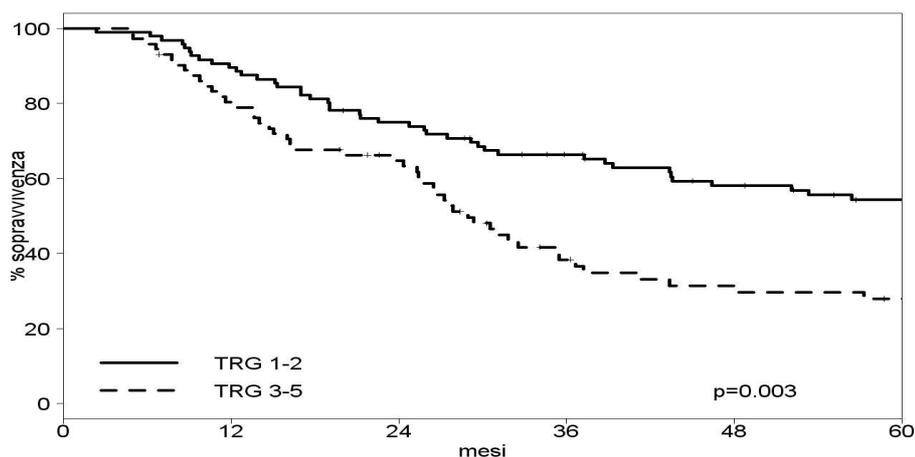


Fig.4. L’impatto della regression tumorale sulla sopravvivenza (TRG 1-2 versus TRG 3-5).

Una recidiva di qualsiasi tipo si è registrata in 75 (42.6%) pazienti dopo un intervallo mediano di 15 mesi (IQR 7-24). È stata registrata una recidiva locale nella maggioranza dei pazienti. La prevalenza di recidiva loco-regionale è stata significativamente inferiore nei pazienti con pCR (22.2%) rispetto ai pazienti con stadio ypT1-4N0 (53.3%) e stadio ypT1-4N1 (77.7%), $p=0.001$. Parallelamente, pazienti con una miglior classificazione TRG hanno avuto una minor incidenza di recidiva locoregionale. ($p=0.001$). Inoltre, analizzando l’incidenza di recidiva loco-regionale in rapporto alle classi TRG, è stata registrata una diminuzione dell’incidenza stessa nelle classi TRG1-2 rispetto alle classi TRG3-5, con una percentuale del 35.1% e del 75.7% ($p=0.001$), rispettivamente.

- *Fattori prognostici*

L’analisi univariata ha identificato cinque fattori significativamente associati a una miglior prognosi (**tabella 5**): lo stadio ($p=0.004$), lo stadio ypN ($p=0.0001$), il numero di linfonodi rimossi ($p=0.03$), il numero di linfonodi metastatici ($p=0.0007$) e la classificazione TRG ($p=0.003$). I risultati del modello di regressione di Cox sono riassunti nella **tabella 6**. Il coinvolgimento linfonodale (stadio ypN) è risultato essere il più forte fattore prognostico favorevole, seguito

dal numero totale dei linfonodi rimossi, modellato come variabile continua, e la classificazione TGR.

Tabella 5. Analisi univariata dei fattori prognostici di sopravvivenza a 5 anni nei 176 pazienti

	Sopravvivenza a 5 anni	<i>p</i>
Età		
≤65 anni	47.2%	0.10
>65y anni	34.8%	
Sesso		
Maschi	42.6%	0.68
Femmine	45.6%	
Localizzazione del tumore:		
Esofago superiore/medio	43.9%	0.99
Esofago inferiore	41.3%	
ypT		
0-1-2	49.9%	0.004
3-4	22.3%	
ypN		
0	52.7%	0.0001
1	19.4%	
Numero di linfonodi rimossi	*	0.03
Numero di linfonodi metastatici	*	0.0007
Pattern di crescita:		
infiltrativo	48%	0.06
espansivo	30%	
Percentuale di mitosi		
Grado 1-2	42.4%	0.10
Grado 3	25.1%	
Necrosi intratumorale		
Grado 1	40.8%	0.73
Grado 2-3	33.3%	
Infiltrato linfomonocitario		
0-1	33.7%	0.30
2	46.2%	
Invasione		
no	50.4%	0.07
perineurale	28.6%	
vascolare e perineurale	33.4%	
vascolare	37.5%	
Grading		
1	66.2%	0.07
2	33.9%	
3-4	33%	
Classificazione TRG		
Grado 1-2	54.3%	0.003
Grado 3-5	28%	

* modellata come variabile continua

Tabella 6. Fattori indipendenti di sopravvivenza nei 176 pazienti

	p	OR (95% CI)
pN (1 vs 0)	<0.0001	2.38 (1.55 – 3.64)
Numero di linfonodi rimossi	0.002	0.97 (0.95 – 0.98)
Classificazione TRG (3-5 vs 1-2)	0.05	1.48 (1 – 2.18)
pT (3-4 vs 0-1-2)	0.95	
Numero di linfonodi metastatici	0.19	

Secondo studio: Può l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia influenzare la prognosi?

MATERIALI E METODI

In questo secondo studio retrospettivo, la popolazione analizzata è stata selezionata tra tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di esofagectomia dopo terapia neoadiuvante per un cancro epidermoide, tra il 1998 ed il 2007. I pazienti inizialmente erano 287: di questi tre morirono per tossicità correlata al trattamento neoadiuvante, otto ricevettero solo un primo ciclo e poi il trattamento fu sospeso per tossicità, 15 non avevano dati sufficienti per essere inclusi nella successiva analisi, 21 non furono sottoposti a chirurgia entro tre mesi dal termine del trattamento neoadiuvante per scelta personale, e 111 ricevettero solo un trattamento palliativo o cure di supporto per non resecabilità del tumore, o condizioni generali proibitive per sopportare l'intervento chirurgico. Pertanto, sono stati esclusi 158 pazienti e i restanti 129 pazienti sono stati analizzati e divisi dapprima in tre gruppi in base alla lunghezza dell'intervallo tra la terapia neoadiuvante e la chirurgia: Gruppo 1 ≤ 30 giorni (n=17); Gruppo 2, 31-60 giorni (n=83); Gruppo 3, 61-90 giorni (n=29). Successivamente, per rendere i gruppi più omogenei, i pazienti sono stati divisi in due gruppi usando la mediana della

lunghezza dell'intervallo come cut-off: Gruppo A, ≤ 46 giorni (n=66); Gruppo B, > 46 giorni (n=63).

- *Analisi dei risultati e delle caratteristiche anatomo-patologiche*

La mortalità post-operatoria include tutti i decessi ospedalieri e nei successivi 30 giorni dopo l'intervento. Tutti gli atti operatori sono stati valutati da un unico chirurgo dello staff e le difficoltà tecniche relative alla dissezione chirurgica sono state classificate nel seguente modo: Grado 1 = normali piani periesofagei di dissezione; Grado 2 = presenza di fibrosi periesofagea; Grado 3 = presenza di densa fibrosi periesofagea; Grado 4 = fibrosi periesofagea difficilmente disseccabile con il bisturi a lama; Grado X = presenza di infiltrato tumorale periesofageo.

Lo stadio anatomo-patologico è stato classificato secondo l'attuale sistema AJCC (i.e. pTNM).²²

- *Analisi statistica*

Le variabili categoriali sono state espresse come numero di pazienti e percentuale; le variabili numeriche continue sono state espresse come mediana ed intervallo interquartile (IQR). Le variabili categoriali sono state confrontate con il test di Fisher; le variabili numeriche continue con test non-parametrici come Wilcoxon-Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Le curve di sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e l'analisi univariata di sopravvivenza è stata effettuata con il log-rank test. L'analisi multivariata è stata condotta adoperando il *Cox proportional hazard model* per identificare fattori prognostici indipendenti. E' stato considerato significativo un *p-value* inferiore a 0.05. L'analisi è stata effettuata con il programma SAS 9.2.

RISULTATI

La popolazione dello studio è composta da 129 pazienti (99 maschi; 30 femmine) con un'età mediana di 60.4 anni (IQR 54.3 – 66.6). Al momento dell'intervento, 9 (7%) pazienti presentavano un tumore non resecabile e l'esofagectomia non è stata eseguita e 14 (10.9%) pazienti hanno avuto una resezione incompleta (R1-2). Perciò, una resezione completa fu ottenuta in 106 pazienti: mediante approccio transtoracico in 96 pazienti (90.6%) e approccio transiatale in 10 pazienti (9.4%).

- *Prima parte dell'analisi*

Nella prima parte dell'analisi la popolazione è stata suddivisa in tre gruppi in base all'intervallo tra il termine della terapia neoadiuvante e la chirurgia: Gruppo 1, ≤ 30 giorni (n=17); Gruppo 2, 31-60 giorni (n=83); Gruppo 3, 61-90 giorni (n=29). I tre gruppi non differivano in termini di sesso, età, indice di Karnofsky (*performance status*), comorbilità, rischio anestesiológico (ASA), regime chemioradioterapico neoadiuvante, tossicità legata al trattamento e classificazione TNM clinica. (**tabella 7**). Il grado di risposta clinica, il tipo di resezione e la difficoltà nella dissezione chirurgica sono risultati simili nei tre gruppi (p=0.25) e i dettagli sono illustrati nella **tabella 8**. La mortalità post-operatoria è stata del 3.9% (5/129), senza sostanziali differenze tra i gruppi (due nel Gruppo 2, 2.4% e tre nel Gruppo 3, 10.3%; p=0.11). La stessa cosa dicasi per quanto riguarda la morbidità, che è stata del 41.8% (54/129) globalmente; sei nel Gruppo 1, 35.3%; 35 nel Gruppo 2, 42.2%; 13 nel Gruppo 3, 44.8% (p=0.81). Anche il tasso di complicanze a carico dell'anastomosi è risultato sovrapponibile nei tre gruppi, indipendentemente dall'intervallo tra il termine della terapia neoadiuvante e la chirurgia.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e cliniche dei 129 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante e chirurgia. I dati sono espressi come numerosità (%).

	Gruppo 1 n=17	Gruppo 2 n=83	Gruppo 3 n=29	<i>p</i>
Intervallo (giorni)	≤ 30	31-60	61-90	
Sesso, Maschi/Femmine	11/6	66/17	22/7	0.41
Età mediana, anni* [range]	60.8 [52.5 – 66.6]	60 [54.8 – 66.9]	60.9 [58.8 - 66.1]	0.99
Karnofsky status >90%	16 (94.1)	78 (94)	26 (89.7)	0.77
Perdita di peso >10%	4 (23.5)	17 (20.5)	7 (24.1)	0.86
Presenza di comorbilità:				
Cardiovascolari	5 (29.4)	34 (41)	13 (44.8)	0.07
Polmonari	2 (11.8)	13 (15.7)	4 (13.8)	0.99
Epatiche	3 (17.7)	16 (19.3)	3 (10.3)	0.61
Metaboliche	0	4 (4.8)	1 (3.5)	0.99
Altro	1 (5.9)	6 (7.2)	2 (6.9)	0.99
ASA risk score:				0.13
1-2	16 (94.1)	59 (71.1)	21 (72.4)	
3-4	1 (5.9)	24 (28.9)	8 (27.6)	
Stadio cTNM:				0.44
2B	2 (11.8)	7 (8.4)	5 (17.2)	
3-4A	15 (88.2)	76 (91.6)	24 (82.8)	
Regime <i>platinum-based</i> :				0.12
5FU-cisplatino	14 (82.4)	75 (90.4)	28 (96.6)	
5FU-oxaliplatino	3 (17.6)	3 (3.6)	1 (3.4)	
Cisplatino-paclitaxel	0	5 (6)	0	
Tossicità da trattamento: #				0.19
bassa (WHO grade 0-2)	13 (92.9)	56 (70)	21 (77.8)	
alta (WHO grade 3-4)	1 (7.1)	24 (30)	6 (22.2)	

*I dati sono espresso come mediana, [IQR].

#Non sono presenti i dati relativi a 8 pazienti.

Tabella 8. Risultati della terapia neoadiuvante e della chirurgia espresso per ogni gruppo.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	<i>p</i>
--	----------	----------	----------	----------

	n=17	n=83	n=29	
Intervallo, giorni	≤ 30	31-60	61-90	
Risposta clinica:				0.80
Completa + Parziale	15 (88.2)	66 (79.5)	24 (82.8)	
Invariata + Progressione di malattia	2 (11.8)	17 (20.5)	5 (17.2)	
Tipo di resezione, R0/R1-2 *	14/2 (82.3/11.8)	69/7 (83.2/8.4)	23/6 (79.3/20.7)	0.25
Difficoltà della dissezione chirurgica**:				0.82
Grado 1-2	7 (41.2)	35 (42.2)	10 (34.5)	
Grado 3	6 (35.3)	24 (28.9)	10 (34.5)	
Grado 4	1 (5.9)	5 (6.0)	4 (13.8)	
Grado X	3 (17.6)	19 (22.9)	5 (17.2)	
Mortalità postoperatoria***	0	2 (2.4)	3 (10.3)	0.11
Morbilità postoperatoria	6 (35.3)	35 (42.2)	13 (44.8)	0.81
Tipo di complicanza:				0.57
- Medica	2 (33.3)	12 (34.3)	7 (53.8)	
- Chirurgica	3 (50.0)	17 (48.6)	3 (23.1)	
- Entrambe medica/chirurgica	1 (16.7)	6 (17.1)	3 (23.1)	
Complicanze anastomotiche	1/16 (6.9) (6.25)	6/76 (7.2) (7.9)	1/29 (3.5)	0.87

*al momento dell'intervento, 9 (7%) pazienti avevano una neoplasia non resecabile e la resezione chirurgica non è stata eseguita.

** Difficoltà tecnica nella resezione chirurgica: Grado 1: piani periesofagei normali; Grado 2: presenza di fibrosi periesofagea; Grado 3: presenza di densa fibrosi periesofagea; Grado 4: fibrosi periesofagea estremamente densa, che richiede attenta dissezione con bisturi a lama; Grado X: presenza di infiltrazione tumorale periesofagea.

*** La mortalità post-operatoria include tutti i decessi intra-ospedalieri e nei successive 30 giorni dopo l'intervento.

La maggioranza dei pazienti sottoposti a resezione completa (R0) aveva tumore residuo nel pezzo operatorio (61/106, 57.5%). Una risposta patologica completa è stata documentata in 33/106 pazienti (31.1%), similmente distribuiti nei tre gruppi. Il numero dei linfonodi rimossi per paziente e il numero dei

linfonodi metastatici sono stati simili nei tre gruppi. I dettagli riguardanti le caratteristiche del tumore sono illustrati nella **tabella 9**.

Tabella 9. Caratteristiche del tumore nei 106 pazienti sottoposti a resezione completa (R0).

	Gruppo 1 n=14	Gruppo 2 n=69	Gruppo 3 n=23	<i>p</i>
Intervallo, giorni	≤ 30	31-60	61-90	
Grading, G1-2/G3-4	9/5	49/20	16/7	0.09
Lunghezza del tumore* in mm [range]	60 [50-80]	50 [40-70]	60 [50-70]	0.77
Linfonodi rimossi* [range]	16 [14-18]	18 [14-21]	19 [13-22]	0.86
ypT0/ypT1/ypT2/ypT3/ypT 4	5/1/5/2/1	30/6/15/16/2	10/3/5/5/0	0.89
ypN0/ypN1	7/7	51/18	15/8	0.19
Stadio yp 0-1-2 / 3-4	8/6	54/15	17/6	0.29
pCR (n, %)	2 (14.3)	25 (36.2)	6 (26.1)	0.23
Classificazione TRG 1-2 / 3-4-5	9/5	41/28	14/9	0.99

*I dati sono espressi come mediana, [IQR].

- *Sopravvivenza e pattern delle recidive*

Il *follow-up* mediano è stato di 26.7 mesi (IQR 12.9-51). Riguardo alla “*intention-to-treat analysis*”, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 38.2%. Paragonando i tre gruppi, la sopravvivenza a 5 anni è stata dello 0% nel Gruppo 1, 43.1% nel Gruppo 2 e 35.9% nel Gruppo 3 (p=0.13). **[fig. 5a]** I pazienti con resezione completa (R0) sono stati considerati separatamente: la sopravvivenza a 5 anni è stata del 46.6%, e non sono emerse differenze nei tre gruppi (**fig. 5b**).

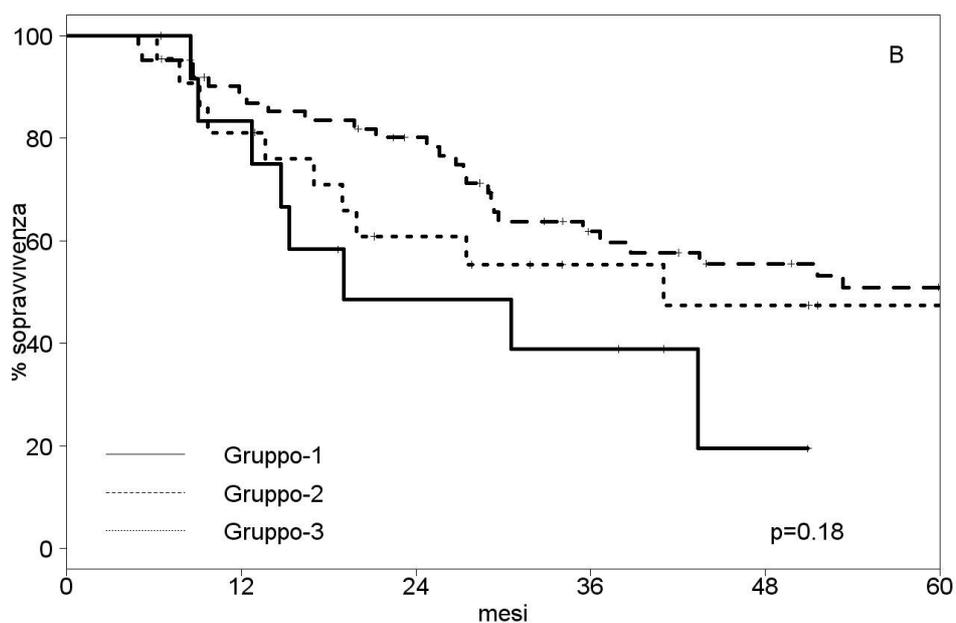
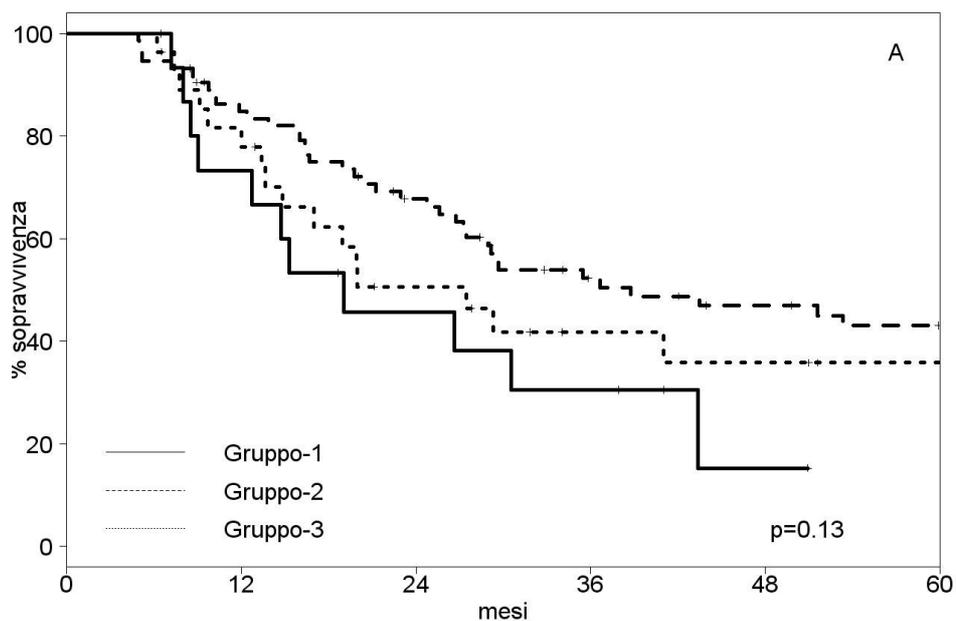


Fig. 5a e 5 b. Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier (inclusi i decessi post-operatori) per tutti i pazienti (n=129, A) e per quelli sottoposti a resezione completa (R0) (n=106, B). I pazienti sono stratificati secondo i tre gruppi di intervalli.

Il *pattern* delle recidive e l'intervallo mediano delle recidive è riassunto nella **tabella 10**.

Tabella 10. Pattern della recidiva e tempo mediano di insorgenza della recidiva nei pazienti dopo resezione complete (R0).

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	<i>p</i>
	n=7	n=28	n=5	
Intervallo, giorni	≤ 30	31-60	61-90	
Tempo mediano, mesi*	4.5 [3-11]	14 [8-24]	6 [3-12]	0.03
Recidiva:				0.45
Locale	4 (57.1)	14 (50)	1 (20)	
Sistemica	2 (28.6)	10 (35.7)	4 (80)	
Entrambe	1 (14.3)	4 (14.3)	0	

*I dati sono espressi come mediana, [IQR].

Una recidiva di qualsiasi tipo, loco-regionale o sistemica, è stata registrata ad un intervallo mediano di 12 mesi (IQR 5-19) in 40 dei 106 (37.7%) pazienti, dei quali 7 (50%) nel Gruppo 1, 28 (40.6%) nel Gruppo 2 e 5 (21.7%) nel Gruppo 3 ($p=0.45$). La recidiva fu sistemica in 21 dei 40 (51.5%) pazienti. La prevalenza di recidiva loco-regionale è risultata egualmente distribuita nei tre gruppi (4/7 nel Gruppo 1, 57.1%; 14/28 nel Gruppo 2, 50%; 1/5 nel Gruppo 3, 20%; $p=n.s.$).

- *Seconda parte dello studio*

Successivamente, allo scopo di rendere numericamente più omogenei i gruppi, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi usando il valore mediano dell'intervallo come *cut-off* (46 giorni): Gruppo A, ≤ 46 giorni ($n=66$); Gruppo B, > 46 giorni ($n=63$).

Nuovamente, i due gruppi non differivano in termini di sesso, età, indice di Karnofsky (*performance status*), comorbilità, rischio anestesilogico (ASA), regime chemioradioterapico neoadiuvante, tossicità legata al trattamento e classificazione TNM clinica (**tabella 11**).

Tabella 11. Caratteristiche demografiche e cliniche dei 129 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante e chirurgia, stratificati secondo la mediana dell'intervallo tra la fine della terapia neoadiuvante e la chirurgia (46 giorni).

	Gruppo A	Gruppo B	<i>p</i>
--	----------	----------	----------

	n=66	n=63	
Intervalli, giorni	≤ 46 giorni	> 46 giorni	
Sesso, Maschi/Femmine	50/16	49/14	0.84
Età mediana, anni* [IQR]	59.6 [54.5 – 66.5]	60.9 [54.1 – 67]	0.47
Karnofsky status >90%	61 (92.4)	59 (93.6)	0.99
Perdita di peso >10%	14 (21.2)	14 (22.2)	0.99
Presenza di comorbilità:			
Cardiovascolari	24 (36.4)	28 (44.4)	0.37
Polmonari	10 (15.2)	9 (14.3)	0.99
Epatiche	13 (19.7)	9 (14.3)	0.49
Metaboliche	3 (4.6)	2 (3.2)	0.99
Altro	3 (4.6)	6 (9.5)	0.32
ASA risk score:			
1-2	52 (78.8)	44 (69.8)	0.31
3-4	14 (21.2)	19 (30.2)	
Stadio cTNM			
2B	5 (7.6)	9 (14.3)	0.27
3-4A	61 (92.4)	54 (85.7)	
Regime <i>platinum-based</i> :			
5FU-cisplatino	59 (89.4)	58 (92.1)	0.99
5FU-oxaliplatino	4 (6.1)	3 (4.8)	
cisplatino-paclitaxel	3 (4.5)	2 (3.1)	
Tossicità da trattamento: #			
Bassa (WHO grade 0-2)	42 (68.9)	48 (80)	0.21
Alta (WHO grade 3-4)	19 (31.1)	12 (20)	

*I data sono espressi come mediana, [IQR].

#I dati non sono disponibili per 8 pazienti.

In termini di grado di risposta clinica e tipo di resezione non ci sono state differenze significative tra i due gruppi, con una resezione completa (R0) in 58/66 (87.9%) pazienti nel Gruppo A e in 48/63 (76.2%) pazienti nel Gruppo B ($p=0.17$). La difficoltà nella dissezione chirurgica, la morbilità post-operatoria (26/66, 39.4% versus 28/63, 44.4%, $p=0.60$) e il tasso di mortalità (1/66, 1.5% versus 4/63, 6.3%; $p=0.20$) sono risultati simili nei due gruppi.

Una pCR è stata documentata in 20/58 (34.5%) pazienti nel Gruppo A e 13/48 (27.1%) pazienti nel Gruppo B ($p=0.53$). Il numero di linfonodi rimossi per paziente ed il numero di linfonodi metastatici sono risultati simili nei due gruppi (**tabella 12**).

Tabella 12. Caratteristiche del tumore e risultati anatomopatologici nei 106 pazienti sottoposti a resezione complete (R0), stratificati secondo la mediana dell'intervallo tra la fine della terapia neoadiuvante e la chirurgia (46 giorni).

	Gruppo A	Gruppo B	P
	n=58	n=48	
Intervallo, giorni	≤ 46 giorni	> 46 giorni	
Grading G1-2/G3-4	42/16	32/16	0.53
Lunghezza del tumore*	60 [45-70]	50 [40-70]	0.13
Linfonodi rimossi*	17 [15-23]	18 [13-21]	0.80
ypT0/ypT1/ypT2/ypT3/ypT4	26/3/14/14/1	19/7/11/9/2	0.49
ypN0/ypN1	39/19	34/14	0.83
Stadio yp 0-1-2/3-4	43/15	36/12	0.99
pCR (n, %)	20 (34.5)	13 (27.1)	0.53
Classificazione TRG 1-2/3-4-5	35/23	29/19	0.99

*I dati sono espresso come mediana, [IQR].

- *Sopravvivenza e pattern delle recidive*

La sopravvivenza a 5 anni è stata del 33.1% nel Gruppo A e 42.7% nel Gruppo B (p=0.64) [**fig. 6a**] e, considerando i pazienti con una resezione completa (R0) separatamente, la sopravvivenza è stata del 37.8% nel Gruppo A e del 56.3% nel Gruppo B (p=0.18). [**fig. 6b**]

L'intervallo mediano dalla recidiva è stato di 11.5 mesi (*range* 6-24) nel Gruppo A e di 12 mesi (*range* 6-24) nel Gruppo B (p=0.83). La prevalenza delle recidive è risultata significativamente ridotta (p=0.02) nel Gruppo B (25%) rispetto al Gruppo A (48.3%). Nuovamente, la prevalenza di recidive loco-regionali è risultata egualmente distribuita tra i due gruppi (13/28 nel Gruppo A, 46.4% e 6/12 nel Gruppo B, 50%; p=n.s.).

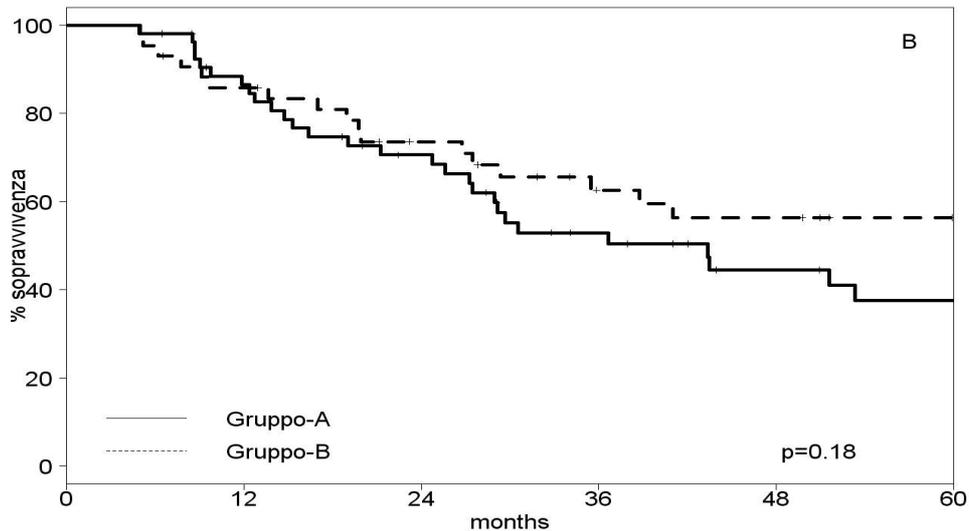
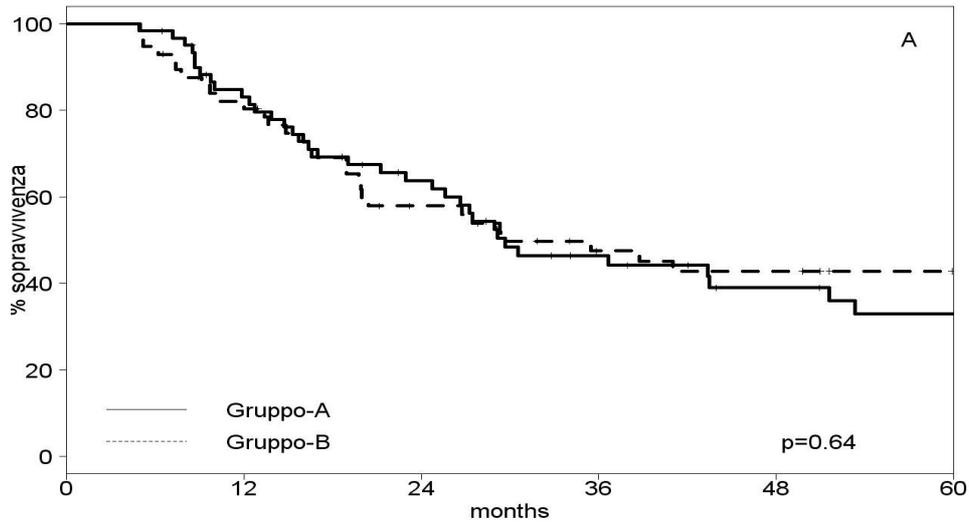


Fig. 6a e 6b. Curva di sopravvivenza Kaplan-Meyer (inclusi i decessi post-operatori) per tutti i pazienti (n=129, A) e per quelli sottoposti a resezione completa (R0) (n=106, B). I pazienti sono divisi nei due gruppi determinate dalla mediana dell'intervallo tra la fine della terapia neoadiuvante e la chirurgia (46 giorni).

- *Fattori prognostici*

L'analisi univariata, calcolata sui 106 pazienti con resezione completa (R0), ha identificato i seguenti fattori prognostici associati con una miglior sopravvivenza: età (p=0.005), stadio ypT (p=0.002), stadio ypN (p=0.006),

grading del tumore (p=0.03), stadio patologico (p=0.005), pCR (p=0.002), classificazione TRG (p=0.05) e numero di linfonodi rimossi (p=0.02).

L'analisi multivariata, condotta adoperando il *Cox proportional hazard model* per identificare fattori prognostici indipendenti associati a una miglior sopravvivenza, ha evidenziato i seguenti parametri: una pCR (p=0.003, HR=0.33, 95% CI=0.16-0.68) è risultato il fattore prognostico favorevole più importante, seguito dall'età (p=0.007, HR=2.92, 95% CI=1.34-6.38) e dal *grading* del tumore (p=0.03, HR=0.53, 95% CI=0.30-0.95).

Terzo studio: pianificazione del follow-up oncologico in base al rischio individuale di recidiva

MATERIALI E METODI

Il presente studio si basa su un'analisi retrospettiva e nello studio sono stati considerati i pazienti affetti da carcinoma dell'esofago toracico e/o della giunzione esofago-gastrica, sottoposti a resezione chirurgica tra gennaio 1992 e dicembre 2007. Circa un terzo dei pazienti, valutati nello studio, è stato candidato alla chirurgia resettiva dopo essere stato sottoposto a trattamenti neoadiuvanti. Sono stati considerati i pazienti affetti da carcinoma dell'esofago e/o della giunzione esofago-gastrica, con istotipo squamocellulare o adenocarcinomatoso, sottoposti a resezione esofagea completa (R0). Sulla base della stadiazione anatomo-patologica del pezzo operatorio, sono stati esclusi dallo studio i pazienti con presenza di metastasi a distanza.

- *Valutazione anatomo-patologica*

La stadiazione anatomo-patologica si è basata sulla attuale classificazione AJCC (i.e. pTNM).²² Nei pazienti precedentemente sottoposti a trattamento

neoadiuvante, qualora non si sia più riscontrato un residuo neoplastico nel pezzo operatorio, la risposta patologica è stata definita completa, con stadio pT0 N0 M0 (pCR).

- *Follow-up e sopravvivenza*

Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti sono stati sottoposti ad un accurato follow-up clinico e strumentale, con una valutazione clinica ambulatoriale secondo precise scadenze: a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi e a 12 mesi dall'intervento durante il primo anno di follow-up; in seguito, ogni 6 mesi per i successivi 5 anni e, dopo tale periodo, una volta all'anno secondo un preciso protocollo. Tale programma è stato modificato nei casi in cui vi fosse una particolare indicazione clinica (comparsa di nuovi sintomi, segni e/o esami strumentali sospetti per recidiva). I dati relativi alla sopravvivenza (complessiva e libera da malattia) sono stati calcolati dalla data di inizio del trattamento. Le curve di sopravvivenza includono anche i decessi post-operatori. Nel determinare la tipologia di recidiva neoplastica, sono state utilizzate le seguenti definizioni:

- recidive loco-regionali: verificatesi nella regione anastomotica o nei linfonodi del collo, del mediastino o dell'addome superiore;
- recidive sistemiche: verificatesi come metastasi ematogene al cervello, alle ossa, ad altri organi viscerali, o come carcinosi peritoneali o pleuriche;
- recidive miste (locali + sistemiche): verificatesi in entrambe le sedi.

Il sospetto di recidiva è stato confermato tramite esame istologico, quando possibile.

- *Analisi statistica*

Le variabili categoriali sono state espresse come numero di pazienti e percentuale; le variabili numeriche continue sono state espresse come mediana ed intervallo interquartile (IQR). Le variabili categoriali sono state confrontate con il test di Fisher; le variabili numeriche continue con test non-parametrici come Wilcoxon-Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Le curve di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia (DFS = *Disease Free Survival*) sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e l'analisi univariata di sopravvivenza e di DFS è stata effettuata mediante il log-rank test. E' stato stimato un modello di regressione di Cox per individuare i fattori predittivi indipendenti di DFS; le variabili esplicative incluse sono quelle che presentavano un *p-value* inferiore a 0.10 all'analisi univariata. Tramite il modello, sono state calcolate le stime del DFS per ogni combinazione dei fattori prognostici significativi e da queste è stata ricavata la funzione di distribuzione cumulativa. Questa funzione è stata usata per pianificare il tempo di ogni visita, con lo scopo di ottenere un'uguale probabilità di insorgenza di recidiva ad ogni visita. Il numero delle visite del follow-up proposto è stato mantenuto uguale a quello del follow-up attualmente in uso. E' stato considerato significativo un *p-value* inferiore a 0.05. L'analisi è stata effettuata con il programma SAS 9.2.

RISULTATI

Il campione è costituito da 734 pazienti, di cui 590 (80%) di sesso maschile e 144 (20%) di sesso femminile. L'età mediana è di 62.6 anni (IQR 55.2-69.3). L'istotipo tumorale è il carcinoma squamocellulare in 416 pazienti (56.7%) e l'adenocarcinoma in 318 pazienti (43.3%). Sono stati sottoposti 494 pazienti (67.3%) in prima istanza all'intervento chirurgico resettivo, mentre 240 pazienti (32.7%) sono stati sottoposti ad un trattamento neoadiuvante prima della

chirurgia resettiva, poi 237 pazienti (32.3%) hanno eseguito successivamente un trattamento adiuvante postoperatorio. Dal punto di vista della stadiazione anatomo-patologica (pTNM), uno stadio precoce (stadi 0–1–2) è stato registrato nel 59.3% dei pazienti, mentre uno stadio localmente avanzato (stadi 3– 4) è stato registrato nel 40.7% dei pazienti.

Le complicanze post-operatorie sono state registrate in 311 pazienti (42.4%). La sopravvivenza complessiva è stata del 85.6% un anno dopo l'intervento chirurgico, mentre scende a valori del 54.4% e 44.1%, rispettivamente a 3 e a 5 anni dalla resezione chirurgica. Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia a 1 anno e' risultata del 78.9% e quella a 3 e a 5 anni rispettivamente del 57.6% e del 53.5%.

All'analisi univariata, risultano statisticamente significativi il *grading* ($p=0.04$), lo stadio TNM patologico ($p<0.0001$) e il numero di linfonodi metastatici ($p<0.0001$).

All'analisi multivariata, solo lo stadio TNM patologico di malattia ($p<0.0001$) e la sede della neoplasia ($p<0.0001$) sono risultati significativamente correlati al DFS. Stratificando i pazienti in base alle due variabili che sono risultate significativamente correlate con il DFS, e cioè lo stadio TNM patologico di malattia e la sede della neoplasia, si ottengono quattro coorti di pazienti con le seguenti caratteristiche: stadio patologico precoce (0-1-2) + sede toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica, stadio patologico precoce (0-1-2) + sede toracica superiore/media, stadio patologico tardivo (3-4) + sede toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica e stadio patologico tardivo (3-4) + sede toracica superiore/media. (**fig. 7**) I pazienti affetti da neoplasia in stadio patologico precoce + sede inferiore/giunzione esofago-gastrica hanno un DFS

significativamente migliore rispetto ai pazienti affetti da neoplasia in stadio precoce + sede superiore/media. La sopravvivenza a 5 anni e' rispettivamente del 78% e del 57% ($p < 0.0001$).

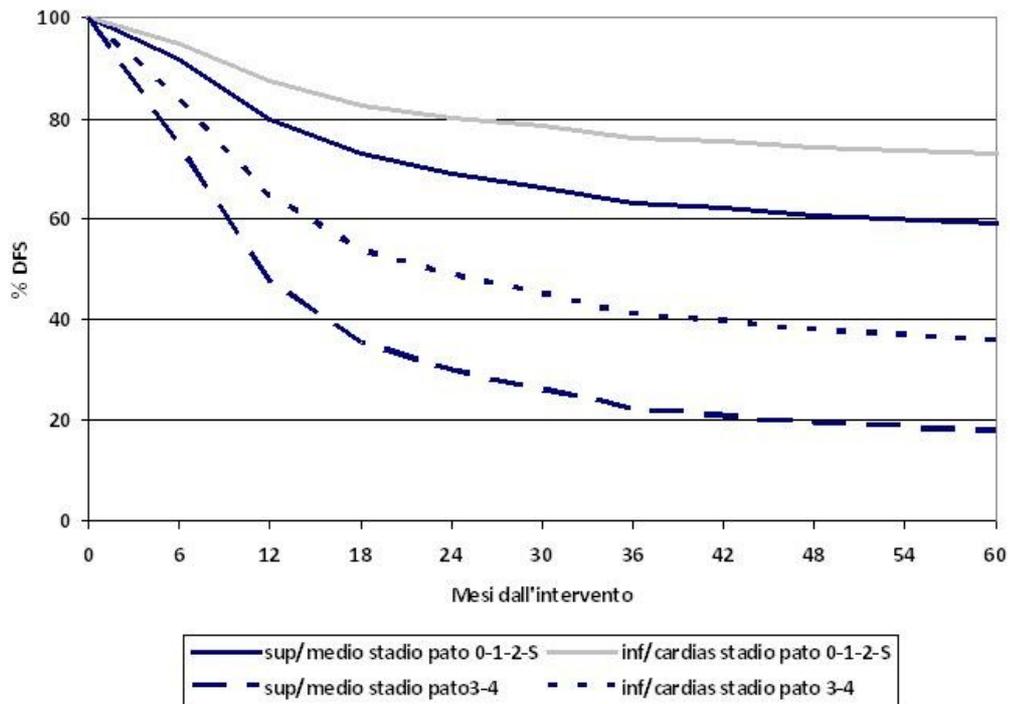


Fig. 7. Distribuzione del DFS secondo la stima del modello matematico in base a: p Stadio e sede della neoplasia primitiva.

Anche per quanto riguarda i pazienti affetti da neoplasia in stadio patologico tardivo, i pazienti con sede della neoplasia toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica hanno un DFS significativamente migliore dei pazienti con una neoplasia in sede toracica superiore/media. La sopravvivenza a 5 anni e' rispettivamente del 34.1% e del 21.4% ($p < 0.0001$).

- *Timing delle recidive*

Una recidiva neoplastica e' stata documentata in 294 dei 734 pazienti operati (40%). La mediana di insorgenza della recidiva è stata di 12 mesi (IQR 6

– 18.5). Il 75% delle recidive si è manifestata entro 18 mesi ed il 90% entro 34 mesi.

Considerando che, presso il nostro Centro, le visite del *follow-up* oncologico vengono programmate a 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 60 mesi dall'intervento chirurgico, il numero di recidive neoplastiche osservate per ogni intervallo di tempo tra una visita e quella successiva è riportato in **tabella 13**.

Tabella 13. Incidenza delle recidive nei periodi tra due visite del *follow-up*

<i>Timing</i> della recidiva in mesi	N pazienti a rischio	N pazienti con recidiva/ N pazienti a rischio: %	N recidive osservate e % sul totale delle recidive
< 3	725	(29/725) 4	29 (9.9)
4-6	665	(51/665) 7.7	51 (17.4)
7-12	603	(93/603) 15.4	93 (31.6)
13-18	475	(47/475) 9.9	47 (16)
19-24	401	(22/401) 5.5	22 (7.5)
25-30	355	(15/355) 4.2	15 (5.1)
31-36	308	(15/308) 4.9	15 (5.1)
37-42	267	(4/267) 1.5	4 (1.4)
41-48	243	(6/243) 2.5	6 (2)
49-60	223	(6/223) 2.7	6 (2)
> 60	191	(6/191) 3.1	6 (2)

Dati espressi come n(%).

Il periodo di maggior rischio di sviluppare una recidiva è quello compreso tra 7 e 12 mesi, quando il rapporto tra il numero di recidive e il numero di pazienti a rischio è di 15.4%, che rappresenta il 31.6% di tutte le recidive osservate. La maggioranza delle recidive si verifica tra i 4 e i 18 mesi: in questo periodo si verifica, infatti, il 74.9% di tutte le recidive. Il rischio di sviluppare una recidiva neoplastica scende drasticamente dal 19° mese in poi, indicando che i pazienti, che sono vivi a 1,5-2 anni dall'intervento, hanno una minore probabilità di sviluppare una recidiva. I pazienti che recidivano precocemente (entro 12 mesi)

hanno una sopravvivenza a 3 anni, calcolata dal momento della recidiva, del 5.3%, rispetto al 14.9% dei pazienti che recidivano oltre i 12 mesi. I pazienti che, dopo aver sviluppato una recidiva, sono stati sottoposti ad un trattamento specifico della recidiva, hanno avuto una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti che non hanno potuto essere sottoposti ad alcun trattamento. La differenza è più evidente a 6 mesi e a 12 mesi (69.5% e 43.8% di sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto al 43.4% e 23.2% dei pazienti non trattati) dalla comparsa della recidiva, mentre risulta meno marcata al terzo anno (10% di sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto all'8.8% dei pazienti non trattati). La sopravvivenza dal momento della comparsa della recidiva è risultata significativamente maggiore per quei pazienti che sono stati sottoposti alla resezione chirurgica della recidiva stessa, rispetto a quelli che hanno ricevuto solo un trattamento chemio-radioterapico o un semplice trattamento palliativo. L'85.2% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica (curativa o palliativa) della recidiva era vivo a 1 anno, rispetto al 42.5% dei pazienti chemio-radiotrattati e al 15.4% di quelli sottoposti a semplice palliazione. La differenza di sopravvivenza è rimasta elevata anche dopo 3 anni.

- *Caratteristiche della recidiva in base alla sede e allo stadio patologico della neoplasia*

Le neoplasie del tratto toracico superiore e medio recidivano soprattutto localmente, sia quando la malattia è negli stadi iniziali (61.1% delle recidive sono loco-regionali) sia quando la malattia è negli stadi più avanzati (63.3% delle recidive sono loco-regionali). Le neoplasie del tratto toracico inferiore e della giunzione esofago-gastrica, invece, recidivano soprattutto a distanza, sia quando

la malattia è negli stadi iniziali (60.6% delle recidive sono sistemiche), sia quando la malattia è negli stadi tardivi (52.3% delle recidive sono sistemiche).

- *Stima matematica del DFS*

E' stato stimato un modello di regressione di Cox, per individuare i fattori predittivi indipendenti di DFS; le variabili esplicative incluse sono quelle che presentavano un *p-value* inferiore a 0.10 nell'analisi univariata. Tramite il modello, sono state calcolate le stime del DFS per ogni combinazione dei fattori prognostici significativi ("stadio TNM patologico" e "sede della neoplasia primitiva") e da queste è stata ricavata la funzione di distribuzione cumulativa.

- *Stima delle visite in base al modello matematico*

Il suddetto modello di regressione di Cox è stato utilizzato per pianificare il *timing* di ogni visita, al fine di ottenere un'uguale probabilità di insorgenza di recidiva ad ogni visita. Sono così stati stimati gli intervalli di tempo necessari per programmare 10 visite di controllo entro i primi 60 mesi dall'intervento, come nel *follow-up* "empirico" attualmente in uso, ma ravvicinando i controlli quando è più probabile che si verifichi una recidiva neoplastica e, al contrario, diradandone la frequenza quando le recidive sono meno probabili. In futuro, si provvederà alla validazione dello schema di *follow-up* proposto, utilizzandolo nella pratica clinica presso il nostro Centro. In base al *timing* ottimale dei controlli del *follow-up* oncologico, sono state, altresì, indicate le indagini cliniche e/o strumentali consigliate ad ogni visita, al fine di ottimizzare le risorse, personalizzandole in base alle caratteristiche del gruppo di pazienti considerato e in base al rischio di sviluppare una recidiva in quel periodo. (**tabella14**)

Tabella 14. Timing delle visite del *follow-up* proposto per i primi 5 anni

dall'intervento

	p Stadio	p Stadio	p Stadio	p Stadio
	Sede tumore:	Sede tumore:	Sede tumore:	Sede tumore:
	Tor.sup/medio	Tor.inf/cardias	Tor.sup/medio	Tor.inf/cardias
N	<i>Followup</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>
Visita	in uso	proposto	proposto	proposto
	(mesi)	in mesi:	in mesi:	in mesi:
1	3	4 clinico	5 clinico	3 ●
2	6	6 ●	7 ●	5 (clinico)
3	12	9 (●)	9 (clinico)	6 ●
4	18	12 ●	12 ●	8 clinico
5	24	14 (clinico)	14 (clinico)	10 ●
6	30	16 ●	18 ●	12 clinico
7	36	22 ●	24 ●	14 ●
8	42	30 ●	30 ●	18 ●
9	48	37 ●	40 ●	29 ●
10	60	60 ●	60 clinico	60 ●

Legenda interpretativa della Tabella 14:

Il controllo clinico consiste nella Visita ambulatoriale + Rx torace + Ecografia:

- se sede tumore: toracica inferiore/cardias → ECO addome
- se sede tumore: toracica superiore/media → ECO collo + addome superiore

Controllo (clinico): La visita ambulatoriale viene eseguita solo se clinicamente indicata.

- La visita ambulatoriale prevede anche la preliminare esecuzione dei seguenti esami strumentali: EGDS o Rx tubo digerente prime vie + TAC:

- se sede toracica inferiore/cardias → TAC torace + addome completo
- se sede toracica superiore/media → TAC cervicale + torace + addome superiore
- ogni anno: Visita ORL/Videolaringoscopia
- ogni anno: Tracheo-broncoscopia

- (●) Le indagini sopra elencate vengono eseguite solo se clinicamente indicate

DISCUSSIONE

Primo studio: l'impatto della linfadenectomia nel trattamento chirurgico

Diverse importanti considerazioni emergono da questo primo studio. Innanzitutto, in contrasto con la sopravvivenza storica a 5 anni, attualmente c'è un notevole *trend* di miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti con neoplasia localmente avanzata del cancro dell'esofago, grazie anche all'aumentato utilizzo dei protocolli di terapia neoadiuvante. Secondo, il coinvolgimento linfonodale riveste un ruolo prioritario nel determinare la prognosi. Terzo, il numero di linfonodi rimossi, i quali possono essere asportati solo mediante una maggior estesa linfadenectomia, è un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza, indicando che una linfadenectomia maggiormente estesa migliora la sopravvivenza. In più, una dettagliata analisi anatomico-patologica del pezzo operatorio è un passaggio essenziale nel trattamento del cancro dell'esofago. Infine, la classificazione TRG gioca un ruolo importante nella prognosi e il valore della risposta isto-morfologica può essere lo specchio del comportamento biologico del tumore, in particolare in rapporto alla chemio-resistenza o chemio-sensibilità. Insieme, queste considerazioni suggeriscono che lo scopo tradizionale della chirurgia, e cioè quello di palliare la disfagia, condizione tipica di un paziente con una neoplasia dell'esofago localmente avanzata, deve essere abbandonato. Al contrario, si è entrati in una fase in cui il trattamento chirurgico dovrebbe essere "ritagliato" su misura del paziente, con la guarigione come obiettivo finale.

Il cancro epidermoide dell'esofago è uno dei tumori più aggressivi del tratto gastro-intestinale e diversi trattamenti multimodali sono stati introdotti e sperimentati allo scopo di migliorare la prognosi delle forme localmente avanzate; ciononostante la prognosi sovente è infausta. Il trattamento neoadiuvante chemio- e radio-terapico è oggi adottato frequentemente per il trattamento del cancro dell'esofago localmente avanzato con un miglioramento della sopravvivenza, grazie ad una maggior probabilità di *downstaging* della neoplasia e di una resezione completa. Come anche noi abbiamo in passato dimostrato, una pCR dopo terapia neoadiuvante migliora significativamente la sopravvivenza a lungo termine.²⁴ Anche altre analisi, svolte da altri gruppi, condotte su questo particolare sottogruppo di pazienti hanno suggerito che i pazienti che ottengono una pCR hanno una miglior prognosi rispetto a quelli con neoplasia residua sul pezzo operatorio.²⁵ Questi risultati hanno spinto alcuni oncologi a raccomandare di eliminare la resezione chirurgica dopo terapia neoadiuvante, poiché consideravano che i pazienti con pCR non necessitassero della resezione chirurgica e che quelli con una risposta incompleta avessero comunque una prognosi infausta e non potessero quindi beneficiare della chirurgia. Ciononostante, la chemio- e radio-terapia non sono per nessun motivo un trattamento definitivo nel caso di una neoplasia dell'esofago intra-toracico, principalmente perché una pCR può essere ottenuta solo nel 23% dei pazienti, dato sovrapponibile con lo studio precedente.²⁴ Perciò, l'esofagectomia dovrebbe essere comunque raccomandata dopo la terapia neoadiuvante anche se è stata ottenuta una risposta clinica completa.

Analizzando i fattori che influenzano negativamente la prognosi, abbiamo rilevato che i pazienti con invasione linfonodale (ypN+) hanno una sopravvivenza

peggiore. Allo stato attuale, la valutazione della risposta clinica può essere eseguita mediante un'endoscopia con biopsie, un'eco-endoscopia, una TAC ed una PET-TAC; ciononostante è stato dimostrato come tutto ciò possa essere non accurato in una grande percentuale dei casi nel predire lo stadio clinico ed è molto più difficile confermare l'assenza di invasione linfonodale piuttosto che l'assenza di neoplasia residua nell'esofago.²⁶ Per tale motivo non è appropriato escludere un paziente dalla chirurgia semplicemente basandosi sulla valutazione clinica della risposta del tumore al trattamento.

D'altro canto, alcuni autori hanno avanzato l'ipotesi che la terapia neoadiuvante possa aumentare il tasso di complicanze post-operatorie.²⁷ Ciononostante, la mortalità dopo chirurgia per il cancro dell'esofago è stata notevolmente ridotta grazie alla assistenza pre- e peri-operatoria, ed il rischio è diventato accettabile, come abbiamo dimostrato in questo studio. Quindi possiamo concludere che, anche nei casi in cui la terapia neoadiuvante sembra essere estremamente efficace, il successivo trattamento chirurgico risulta necessario, allo scopo di rimuovere le possibili cellule tumorali vitali residue che albergano nella sede primitiva del tumore o nei linfonodi.

Come dimostrato dall'analisi multivariata, lo stadio linfonodale è il fattore prognostico più importante nell'influenzare il risultato, più importante anche dell'ottenimento di una pCR o di una regressione isto-morfologica (TRG) del tumore primitivo. D'altro canto ci sono tuttora numerose controversie circa la tipologia di resezione linfonodale ottimale per il carcinoma dell'esofago. Sebbene alcuni gruppi propongano la resezione associata ad una estesa linfadenectomia, altri sono in favore di una più limitata resezione, come l'approccio trans-iatale o la resezione transtoracica con una minima dissezione linfonodale o una

linfadenectomia standard. Quest'ultimo approccio sembra essere quello più comunemente praticato negli Stati Uniti. Una recente analisi condotta sui dati estrapolati dal *SEER database*, per quanto riguarda il cancro dell'esofago, ha dimostrato che il numero mediano dei linfonodi rimossi su oltre 5600 esofagectomie è stato di 8 linfonodi solamente.²⁸

In questo studio, usando il modello di regressione di Cox, abbiamo dimostrato che il numero di linfonodi rimossi, modellato come variabile continua, è risultato il secondo fattore prognostico più importante dopo il coinvolgimento linfonodale. Un simile impatto sulla sopravvivenza è stato evidenziato anche da altri lavori pubblicati da centri statunitensi, ove veniva eseguito un alto numero di interventi per cancro dell'esofago. Questo dato suggerisce che può non essere semplicemente il numero di linfonodi rimossi ad influenzare la sopravvivenza, ma che anche la localizzazione dei linfonodi rimossi possa essere importante. A tal proposito si possono avanzare due possibili spiegazioni: la prima riguarda il fatto che una miglior sopravvivenza sia dovuta a quello che gli anglosassoni chiamano *stage migration*, la seconda riguarda il fatto che i linfonodi rimossi possono contenere micrometastasi.

Per quanto riguarda la prima ipotesi riportiamo i dati recentemente pubblicati da Altorky e dai suoi collaboratori. I dati del lavoro dimostrano che il fenomeno della *stage migration* è presente quando viene eseguita una più estesa linfadenectomia, ma suggeriscono anche che tale evenienza diminuisce o cessa quando vengono rimossi 25 o più linfonodi negli stadi precoci e più di 16 linfonodi negli stadi avanzati III o IV. Tutto ciò suggerisce che, al di là di un numero critico di linfonodi rimossi, l'effetto positivo di una linfadenectomia maggiormente estesa possa estendersi anche oltre il semplice concetto di *stage*

migration. Infatti, in modo molto puntuale, Peyre recentemente ha enfatizzato l'importanza di ottenere una adeguata linfadenectomia superando un valore soglia di linfonodi rimossi per un adeguato trattamento nei pazienti con cancro dell'esofago. Inoltre, la rimozione di ulteriori linfonodi oltre quell'ipotetico valore soglia aumenta l'impatto sulla sopravvivenza.²⁹ Allo stesso modo noi abbiamo dimostrato, con il nostro studio, che i benefici in termini di sopravvivenza vanno al di là di una più accurata stadiazione, perché il numero di linfonodi rimossi è stato modellato come una variabile continua e i suoi effetti sulla sopravvivenza sono indipendenti dal numero di linfonodi metastatici.

Per quanto riguarda la seconda spiegazione, riguardante la possibile presenza di micrometastasi nei linfonodi rimossi, bisogna sottolineare come sia ben documentato il deleterio impatto delle micrometastasi linfonodali sulla sopravvivenza sia nel cancro dell'esofago come anche in altre neoplasie. In diversi studi le analisi immunohistochimiche condotte sui linfonodi hanno dimostrato come sia presente una maggior quantità di neoplasia di quanto venga riconosciuta dall'analisi istologica standard con colorazione mediante Ematossilina-Eosina. Per spiegare meglio tale concetto riportiamo quanto emerso da uno studio di Prenzel.³⁰ Egli ha usato entrambe le metodiche, l'analisi istologica standard con colorazione mediante Ematossilina-Eosina e l'analisi immunohistochimica, allo scopo di riconoscere le micrometastasi linfonodali, e ha riportato che dopo terapia neoadiuvante il 75% dei pazienti presentava un coinvolgimento linfonodale in termine di macro-metastasi e micro-metastasi. Questa alta prevalenza di tumore residuo a livello linfonodale enfatizza l'importanza di una resezione linfonodale completa e certamente può spiegare i risultati di miglior sopravvivenza presente nel nostro studio.

Nel suo report originale del 1994, Mandard²³ ha dimostrato una significativa associazione tra la regressione isto-morfologica e la sopravvivenza nei pazienti con cancro dell'esofago trattati con terapia neoadiuvante. Nella sua serie 58 su 93 pazienti (62%) avevano ottenuto una buona risposta isto-morfologica, definita come TRG1-3, similmente ai 128 pazienti su 176 (74.4%) riportato nel nostro studio. In rapporto alla sopravvivenza complessiva, nel nostro studio il tasso di sopravvivenza nei pazienti con stadio TRG1-3 è risultato migliore rispetto ai pazienti con stadio TRG4-5, confermando le osservazioni originali di Mandard. Anche l'associazione tra la classificazione TRG e lo stadio linfonodale (ypN) è stata evidente, con un 76.3% e un 79.4% di pazienti con assenza di coinvolgimento linfonodale negli stadi TRG1 e TRG2-3, rispettivamente, in confronto a un 53.3% nello stadio TRG4-5. Sebbene l'assenza di un coinvolgimento linfonodale sia stata il fattore prognostico più significativo all'analisi multivariata, anche la risposta isto-morfologica nella sede del tumore primitivo, misurata con la classificazione di Mandard, è risultato essere un fattore prognostico indipendente. Questo suggerisce che la valutazione isto-morfologica è una informazione complementare importante nel globale trattamento dei pazienti che sono sottoposti a un trattamento multimodale.

In conclusione, è necessario sottolineare che la natura retrospettiva del nostro studio impone una cauta interpretazione dei risultati perché non possono essere ragionevolmente esclusi *bias* di selezione. Ciononostante, mediante questo studio abbiamo identificato, come un fattore prognostico indipendente, il numero di linfonodi rimossi, oltre allo stadio linfonodale ed alla classificazione TRG. Il numero di linfonodi rimossi è il solo fattore prognostico che può essere influenzato dal chirurgo. In un'era in cui l'esofagectomia può essere eseguita con

un tasso di mortalità accettabile, maggior enfasi deve essere posta nell'eseguire una procedura oncologicamente adeguata. In più, questo lavoro sottolinea come sia importante anche il ruolo degli anatomopatologi. Diversi studi presenti in letteratura hanno recentemente suggerito che la regressione istomorfologica dopo terapia neoadiuvante è un importante fattore prognostico nel cancro dell'esofago. Perciò è importante sottolineare che i pezzi operatori provenienti da pazienti che hanno subito un trattamento neoadiuvante necessitano di una analisi quanto più standard mediante l'utilizzo di un metodo riproducibile per determinare la regressione isto-morfologica.

Secondo studio: Può l'intervallo tra terapia neoadiuvante e chirurgia influenzare la prognosi?

Il trattamento del tumore epidermoide dell'esofago localmente avanzato è difficile, il tasso di reseccabilità è piuttosto basso e il tasso di sopravvivenza non favorevole. Come già accennato nel precedente paragrafo, negli ultimi due decenni, un approccio multidisciplinare del cancro dell'esofago ha portato ad un aumento del tasso di reseccabilità, alla riduzione delle complicanze e al miglioramento della sopravvivenza.^{8,9,24,31} I risultati di alcuni studi di fase II, di otto studi di fase III e di alcune meta-analisi, hanno suggerito che la terapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia resettiva sia una appropriata scelta terapeutica e dovrebbe essere considerata il trattamento standard per i pazienti con un cancro dell'esofago in stadio localmente avanzato.

In letteratura peraltro non sono presenti studi che abbiano adeguatamente analizzato quale possa essere l'effetto di un diverso intervallo tra il completamento della terapia neoadiuvante e la chirurgia. In uno studio

randomizzato di fase III, in cui veniva utilizzata la terapia neoadiuvante per tumori dell'esofago in stadio localmente avanzato, ma potenzialmente resecabili, l'intervallo tra la fine della terapia e la chirurgia variava tra le due e le sei settimane.³¹ Ciononostante, il *timing* ottimale della chirurgia dopo terapia neoadiuvante non è mai stato direttamente valutato nei trials riguardanti il cancro dell'esofago, come invece è stato fatto per quanto riguarda il cancro del retto. Il nostro lavoro risulta essere il primo che considera questo problema, e i risultati ci permettono di fare alcune considerazioni. Il tasso di resecabilità risulta essere analogo nei vari intervalli considerati, suggerendo che i benefici della terapia neoadiuvante in termini di "downstaging" del tumore non sono compromessi da un più lungo intervallo. Anche il tasso di pCR è risultato simile nei vari gruppi, pertanto un più lungo intervallo non sembra associato a una peggiore risposta patologica.

Quando possibile, nel nostro Centro operiamo i pazienti con neoplasia dell'esofago entro 40 giorni dal termine della terapia neoadiuvante. Ciononostante, considerando che più del 50% di questi pazienti proviene da località fuori regione, le difficoltà logistiche e la lunga lista di attesa sono i motivi che spiegano come circa metà dei pazienti sia stata sottoposta ad intervento dopo 46 giorni dal termine del trattamento chemio- e radio-terapico. I nostri risultati aprono alla possibilità di poter programmare gli interventi per i pazienti che provengono da lontano. Con tutti i limiti di un lavoro retrospettivo, i nostri risultati potrebbero incitare la comunità chirurgica ed oncologica per la stesura di un protocollo di studio randomizzato, il quale potrebbe permettere di delineare il miglior timing della chirurgia dopo terapia neoadiuvante per il cancro dell'esofago.

Un intervallo più lungo tra il termine della terapia neoadiuvante e la chirurgia potrebbe consentire una diminuzione della tumefazione dei tessuti e dell'infiammazione locale indotte dalla terapia e, teoricamente, essere associato ad un maggior grado di regressione tumorale (*downstaging*) in seguito ad apoptosi e necrosi. Tutto questo potrebbe risultare in un miglioramento della resecabilità del tumore e del tasso di risposta patologica completa. Ciò, peraltro, deve essere contrapposto al rischio potenziale di ricrescita tumorale durante tale periodo e al rischio che gli effetti tardivi indotti dalla radioterapia potrebbero rendere la dissezione chirurgica più difficile e quindi peggiorare i risultati della chirurgia.

Recenti studi hanno valutato gli effetti dell'intervallo tra il termine della terapia neoadiuvante e la chirurgia per i tumori del retto localmente avanzato, nei quali la chirurgia è generalmente raccomandata entro le 4-6 settimane dal termine della terapia. Questi lavori suggeriscono che un intervallo che va dalle 6 alle 12 settimane è allo stesso modo sicuro e non compromette i risultati a breve³²⁻³⁵ e a lungo termine,^{33,34,36-38} può migliorare la regressione tumorale,^{37,38} il tasso di pCR,^{38,39} il tasso di morbidità post-operatoria - includendo anche le deiscenze anastomotiche⁴⁰ - il tasso di recidiva e la sopravvivenza libera da malattia.³⁹

Per quanto riguarda i lavori sul cancro dell'esofago, è sicuramente presente una minor variabilità circa l'intervallo tra terapia e chirurgia. I risultati riportati in questo lavoro suggeriscono diverse importanti considerazioni quando vengono confrontati con i trials randomizzati disponibili in letteratura, nei quali i pazienti con una neoplasia dell'esofago localmente avanzata vengono sottoposti a chirurgia entro le 6 settimane dal termine della terapia. Nel presente studio, la popolazione in esame presenta una preponderanza di tumori localmente avanzati che sono considerati non resecabili sulla base della stadiazione iniziale. Perciò,

solo i pazienti con una adeguata regressione tumorale dopo terapia possono essere avviati alla chirurgia. Anche se i risultati attesi dopo terapia neoadiuvante e chirurgia potevano essere peggiori di quelli riportati in studi prospettici randomizzati di fase III condotti su pazienti con cancro dell'esofago potenzialmente resecabile, abbiamo visto che sia i risultati post-operatori, sia la prognosi sono stati sovrapponibili. Nonostante uno stadio maggiormente avanzato al momento della diagnosi, nei pazienti che rispondono alla terapia e che, quindi, possono essere avviati alla chirurgia, il tasso di resezione completa (R0) è stato del 82.2% e del tutto simile per tutti i gruppi di intervallo considerati, suggerendo che i benefici della terapia neoadiuvante, in termini di regressione tumorale e di facilità nell'ottenere una resezione completa, non sono stati compromessi da un intervallo più lungo. Anche il tasso di pCR è risultato simile in tutti i gruppi considerati e paragonabile ai risultati dei trials randomizzati, il quale varia tra 11% e 26%. Perciò, un intervallo più lungo sembra non essere associato ad una peggior prognosi.

L'esofagectomia eseguita dopo terapia neoadiuvante è un intervento che può risultare molto. La terapia può predisporre a un danno a carico dei polmoni che può diventare acuto nel post-operatorio e a un maggior numero di deiscenze anastomotiche, inoltre la dissezione chirurgica può diventare più difficoltosa a causa di una più consolidata fibrosi cicatriziale. Il nostro studio dimostra che un intervallo maggiore non aumenta la difficoltà tecnica dell'intervento o il rischio di morbilità post-operatoria e anche il tasso di mortalità post-operatoria rimane sovrapponibile nei vari gruppi considerati. Infine, nel nostro studio la sopravvivenza a 5 anni è stata del 38.2% e tale risultato è sovrapponibile a quelli ottenuti nei trials randomizzati. Non ci sono state significative differenze in

termini di sopravvivenza nei diversi gruppi di intervallo. Dopo una resezione completa è stato registrato un trend positivo in favore di una miglior prognosi nei pazienti del gruppo con un intervallo maggiore: 56.3% nel gruppo B versus 37.8% nel gruppo A ($p=0.18$). Questo risultato può essere spiegato da una prevalenza di recidiva significativamente ridotta nel gruppo B (25%) rispetto al gruppo A (48.3%), ($p=0.02$). Per questo motivo, la teorica convinzione che un intervallo più lungo possa essere non opportuno in pazienti con una risposta parziale alla terapia, a causa di un possibile rischio di ricrescita tumorale, non viene confermata da questo studio. Al contrario, possiamo ipotizzare che aumentare l'intervallo oltre i 30-40 giorni possa permettere alla terapia di completare gli effetti antitumorali, specialmente dove la radioterapia e la chemioterapia hanno un effetto addizionale e cioè all'interno del campo di irradiazione.

Anche in questo caso il punto debole di questo studio consiste nel fatto che si tratta di uno studio retrospettivo e la distribuzione dei pazienti nei vari intervalli non è casuale, perciò un bias di selezione non può essere ragionevolmente escluso. Ciononostante, il confronto dei vari gruppi in termini demografici, clinici e di caratteristiche della neoplasia e di reperti operatori non ha fatto emergere differenze sostanziali. Ovviamente, solo uno studio prospettico randomizzato potrà chiaramente rispondere a questa domanda, ma pensiamo che uno studio di questo tipo sarà difficile da organizzare.

Ospedali con una alta affluenza di pazienti con cancro dell'esofago hanno una minor mortalità post-operatoria rispetto a quelli con minor affluenza e sono stati riportati anche migliori risultati riguardanti la sopravvivenza a lungo termine.⁴¹⁻⁴³ Perciò, sempre più negli ultimi anni i pazienti che devono essere sottoposti a interventi complessi, come l'esofagectomia, vengono inviati ad

ospedali con alta affluenza. In realtà, questa centralizzazione ha introdotto potenzialmente un problema di capienza delle strutture, in termini di accesso e di lista di attesa. Altre ragioni per procrastinare l'intervento possono includere uno stato di malnutrizione del paziente o una condizione fisica scadente dovuta a infezioni o a problemi cardiopolmonari e a sempre più complessi e lunghi programmi di riabilitazione. Quando possibile nel nostro Centro cerchiamo di operare i pazienti entro 40 giorni dal termine della terapia, ma più del 50% dei pazienti vengono inviati al nostro ospedale da altre Regioni in Italia dopo il termine della terapia neoadiuvante. Una più lunga lista di attesa per l'intervento può spiegare perché circa la metà dei pazienti venga operata 46 giorni o più dopo il termine della terapia. I risultati del nostro studio suggeriscono che un ritardo non compromette l'*outcome* dell'intervento e tale risultato rivestire una importante rilevanza clinica sia per i pazienti che per i medici, perché permette di programmare l'intervento in un momento che risulta più conveniente anche per il paziente, il quale alle volte può necessitare di più tempo per riprendersi dagli effetti della terapia.

Uno studio randomizzato prospettico sarebbe necessario per acquisire una più completa conoscenza dell'intervallo ottimale tra il termine della terapia neoadiuvante e la chirurgia in pazienti con tumore dell'esofago localmente avanzato.

Terzo studio: pianificazione del follow-up oncologico in base al rischio individuale di recidiva.

Lo scopo della sorveglianza oncologica, nei pazienti che sono stati sottoposti ad esofagectomia per cancro dell'esofago, è quello di seguirli con

regolari controlli clinici e strumentali, in modo da diagnosticare tempestivamente eventuali recidive neoplastiche locali o a distanza, complicanze tardive, o l'insorgenza di seconde neoplasie.⁴⁴

In letteratura non esiste un protocollo di *follow-up* accettato in modo unanime: alcuni propongono un *follow-up* strettissimo,⁴⁵ altri propongono uno schema meno intensivo,⁴⁶ altri ancora propongono una via di mezzo empirica.⁴⁷

Per diagnosticare le recidive il prima possibile, le visite di controllo dovrebbero essere programmate con un timing stretto, che ha il vantaggio di identificare precocemente le recidive, ma è gravato da costi elevati sia in termini economici per la gestione sanitaria, sia in termini sociali, senza contare che una sorveglianza eccessiva può essere troppo impegnativa per il paziente, sia dal punto di vista logistico che psicologico.⁴⁴

Viceversa, controlli troppo distanziati nel tempo rischiano di non essere tempestivi nell'individuare le recidive in tempi utili per essere trattate efficacemente. Infatti, se i controlli sono troppo distanziati, c'è il rischio di non riuscire a diagnosticare sollecitamente le recidive che si sviluppano nell'intervallo tra una visita e l'altra. Il cancro dell'esofago ha, solitamente, un comportamento aggressivo, per cui anche un intervallo di tempo relativamente breve può essere determinante per la prognosi del paziente.

Per trovare l'equilibrio ideale tra questi due estremi, alcune commissioni di organismi internazionali, specializzate nel redigere calendari di sorveglianza oncologica mirati per le singole neoplasie, hanno proposto delle linee guida che dovrebbero facilitare la pianificazione delle visite per il Servizio Sanitario.⁴⁴

Tra le linee guida raccomandate da organismi internazionali vanno citate:

- l'ESMO 2010 (European Society of Medical Oncology) consiglia di non pianificare un *follow-up* con controlli strumentali ravvicinati per i pazienti operati per cancro esofageo, perché non c'è evidenza scientifica che ciò sia utile, se non nella misura di aiutare i pazienti a risolvere la sintomatologia clinica o il disagio psicologico, ma non al fine di aumentare la loro aspettativa di vita;⁴⁸

- l'NCCN 2010 (National Comprehensive Cancer Network) consiglia, al contrario, di pianificare le visite di controllo, corredate dalle opportune indagini strumentali, ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i successivi 2 anni e poi annualmente.⁹

Purtroppo, questi calendari di sorveglianza oncologica non prendono in considerazione i fattori prognostici individuali del singolo paziente, che possono rendere possibile la suddivisione della popolazione di pazienti in due gruppi: quello ad alto rischio e quello a basso rischio di sviluppare una recidiva.

Il nostro studio, che si è ispirato a quello di Filleron et al.,⁴⁴ si è posto, come primo scopo, quello di identificare i fattori prognostici significativamente associati alle recidive e di valutare se il trattamento delle stesse comporti effettivamente un miglioramento della prognosi. La sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da malattia sono importanti quando ci si occupa di malattie neoplastiche e, tanto più, quando il tumore considerato ha un comportamento aggressivo ed una prognosi infausta, come il cancro dell'esofago. In alcuni casi, una diagnosi precoce della recidiva potrebbe consentire un trattamento addirittura curativo e migliorare, dunque, non solo la sopravvivenza ma anche la qualità di vita.

In secondo luogo, dal momento che il nostro è un Centro di Alta Specializzazione per le Malattie dell'Esophago, con un'afferenza di malati

sufficientemente numerosa per poter elaborare una dettagliata analisi statistica, si è proceduto all'elaborazione di un nuovo schema di *follow-up* oncologico stratificato in base al rischio individuale di recidiva.

Tale schema proposto ha lo scopo di intensificare i controlli negli intervalli in cui ci sono i picchi di incidenza di recidiva, al fine di consentirne un efficace trattamento in tempi utili. D'altro canto, lo schema di *follow-up* proposto ha anche lo scopo di diradare la frequenza dei controlli clinici e strumentali negli intervalli in cui l'incidenza di recidive è più bassa.

Il nostro studio concorda con quanto asserisce Filleron:⁴⁴ la pianificazione delle visite ad intervalli regolari, come accade attualmente nella comune pratica clinica, può comportare una peggiore capacità di cogliere le recidive al momento giusto. Ciò determina, a sua volta, costi più elevati rispetto ad un *follow-up* personalizzato, che si fonda sull'identificazione di sottogruppi di pazienti, stratificati sulla base del rischio individuale di sviluppare o meno una recidiva.

Dal nostro studio risulta che 294 dei 734 pazienti, pari al 40% della popolazione in esame, hanno sviluppato una recidiva dopo la resezione chirurgica per cancro dell'esofago. Tale risultato è pienamente concorde con quanto riscontrato da Abate et al.:⁴⁵ anche nel loro studio le recidive si verificavano nel 40% dei casi.

Inoltre, è presente piena concordanza tra i dati del nostro studio e quello di Abate⁴⁵ anche in relazione alla mediana del tempo di insorgenza della recidiva dopo resezione chirurgica, che è di 12 mesi in entrambi gli studi.

Anche il *timing* secondo cui si verificano le recidive è risultato sovrapponibile nei due studi: nel nostro campione di pazienti, il 90% di tutte le recidive si è manifestato entro 34 mesi; il picco di incidenza delle recidive si è

verificato tra 7 e 12 mesi, scendendo, poi, drasticamente oltre il terzo anno, come nello studio di Abate.⁴⁵

La mediana del tempo di insorgenza della recidiva è risultata significativamente ($p < 0.001$) più precoce nei pazienti affetti da malattia in stadio avanzato (10 mesi se p Stadio TNM 3–4), rispetto a quelli con malattia in stadio precoce (14 mesi se p Stadio TNM 0–1–2), indipendentemente dalla sede della neoplasia primitiva.

Si è dimostrato che il tempo di insorgenza della recidiva, dopo l'intervento di esofagectomia, influenza in modo significativo la sopravvivenza dal momento della comparsa della recidiva stessa. Infatti, il tasso di sopravvivenza a 3 anni è risultato del 5.3% per i pazienti con recidiva precoce (entro 12 mesi) e del 14.9% per i pazienti con recidiva tardiva (oltre 12 mesi). Anche secondo Abate,⁴⁵ la sopravvivenza dal momento della comparsa della recidiva era correlata con il tempo di insorgenza della stessa, calcolata a partire dal momento in cui era stato eseguito l'intervento chirurgico.

Nel nostro studio, circa il 60% dei pazienti che hanno avuto una recidiva ha eseguito un trattamento della stessa, rispetto al 70% del campione di studio di Abate.⁴⁵

Come trattamento della recidiva, l'83.5% dei pazienti del nostro studio (rispetto al 78% dei pazienti di Abate⁴⁵) è stato sottoposto a trattamenti chemioterapici e/o radioterapici, mentre il 7.7% è stato sottoposto ad una resezione chirurgica (curativa o palliativa; +/- chemio-radioterapia) e l'8.8% ha ricevuto una palliazione endoscopica.

Complessivamente, il trattamento della recidiva, qualunque esso sia stato, si è dimostrato utile nel migliorare significativamente la sopravvivenza calcolata

dal momento della comparsa della recidiva stessa. La differenza di sopravvivenza, tra i pazienti che hanno ricevuto un trattamento della recidiva e quelli che non l'hanno ricevuto, era più evidente a 6 e a 12 mesi dall'insorgenza della recidiva stessa, mentre diminuiva progressivamente col passare del tempo.

Confrontando la sopravvivenza dei pazienti in base alla tipologia di trattamento eseguito per la recidiva, risulta che la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico della recidiva è stata notevolmente superiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti ad altri tipi di trattamento. Ad 1 anno dalla comparsa della recidiva, era vivo l'85.2% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica curativa o palliativa (+/- chemio-radioterapia) rispetto al 42.5% dei pazienti che hanno eseguito soltanto chemioterapia e/o radioterapia e al 15.4% dei pazienti che hanno eseguito solamente una palliazione endoscopica.

Il nostro studio, infine, utilizzando un modello di regressione di Cox elaborato sulla base del DFS dei nostri pazienti, ha consentito di proporre uno schema di timing ottimale per le visite di *follow-up*. Scopo di questo nuovo schema del timing delle visite di *follow-up* e' quello di pianificare la sorveglianza oncologica post-operatoria in modo tale da rendere omogenea la possibilità di diagnosticare la recidiva neoplastica in qualsiasi intervallo tra una visita di controllo e quella successiva.

Il nostro programma di sorveglianza oncologica si differenzia da quelli finora proposti da altri gruppi di studio, in quanto è stato personalizzato al singolo paziente. Sulla base della stratificazione del rischio di recidiva, formulata secondo le variabili risultate statisticamente significative all'analisi multivariata della sopravvivenza libera da malattia (DFS), sono state identificate 4 coorti di pazienti. Le 4 coorti, citate in ordine crescente di rischio di recidiva neoplastica, sono le

seguenti: p Stadio 0-1-2 + sede del tumore toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica, p Stadio 0-1-2 + sede del tumore toracica superiore/media, p Stadio 3-4 + sede del tumore toracica inferiore/giunzione esofago-gastrica, p Stadio 3-4 + sede del tumore toracica superiore/media.

Il nostro programma di sorveglianza oncologica prevede visite di controllo più ravvicinate per le coorti di pazienti con un rischio di recidiva più elevato e più distanziate per le coorti di pazienti con un rischio di recidiva minore.

In conclusione, riteniamo che, dopo esofagectomia per cancro, la pianificazione del *follow-up* oncologico in base al rischio individuale di recidiva possa essere un valido sussidio per migliorare la prognosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cancer statistics, 2007. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
2. DeMeester SR: Epidemiology and Biology of Esophageal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:S2-S5.
3. Corley DA, Buffler PA: Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents databases. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415-1425.
4. Munoz N, Day NE: Esophageal cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. Oxford University Press, New York 1996, pp 681-706.
5. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, et al: Attributable risk for esophageal cancer in Northern Italy. *Eur J Cancer* 1992;28:1167-1171.
6. Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-2252.
7. Chak B, Forastiere AA. Neoadjuvant therapy for esophageal cancer. In: Yang CY, Cameron DE, eds. *Current therapy in thoracic and cardiovascular surgery*. Philadelphia, PA
8. Ruol A, Castoro C, Portale G, et al. Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery: twenty-five years of experience at a single institution. *Arch Surg.* 2009;144:247-254.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal Cancer. V.1.2010, www.nccn.org.
10. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:333-335

11. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, et al: Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1021-1025
12. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-1822
13. Sakata K: Ueber die Lymphgefäße des: Oesophagus und über seine regionären Lymphdrüsen mit Berücksichtigung der Verbreitung des Carcinoms. *Mitt Grenzgeb Medizin* 1903;11:629-656
14. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, et al. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1198;194:438-446
15. Rizzetto C, DeMeester SR, Hagen JA et al. En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1228-36.
16. Law S, Wong J. Lymph node dissection in surgical treatment of esophageal neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16:115–131.
17. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg.* 2007;246:363–372.
18. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, et al. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg.* 2001;234:520 –530.
19. Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 2002;236:177–183.

20. Lerut T, Nafteux P, Moons J, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240:962–972
21. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:305–313.
22. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
23. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73:2680–2686.
24. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer.* 2001;91:2165–2174.
25. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:12-30.
26. Kajiyama Y, Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, Isayama F, Matsumoto T, Tsurumaru M. Size analysis of lymph node metastasis in esophageal cancer: diameter distribution and assessment of accuracy of preoperative diagnosis. *Esophagus* 2006;3:189–195

27. Luu TD, Gaur P, Force SD, Staley CA, Mansour KA, Miller JI Jr, Miller DL. Neoadjuvant chemoradiation versus chemotherapy for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1217-24.
28. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1384 –1393.
29. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJ, Wong J, DeMeester TR. 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;248:549-56.
30. Prenzel K, König A, Schneider P. Reduced incidence of nodal micrometastases after major response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:954-9.
31. Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, Tilanus HW, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Review of Meta-Analyses. *World J Surg.* 2009;Sep.16 [Epub ahead of print, DOI 10.1007/s00268-009-0223-z]
32. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2396-2402.
33. Pählman L. Optimal timing of surgery after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2009;6:128-129.

34. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008;248:243-251.
35. Tran CL, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg.* 2006;192:873-877.
36. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1181-1188.
37. Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R, et al. Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and oxaliplatin on outcomes in rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2007;96:207-212.
38. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:279-286.
39. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2661-2667.
40. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg.* 2008;95:1534-1540.

41. Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, et al. Centralization of cancer surgery: Implications for patient access to optimal care. *J Clin Oncol.* 2009;27:4671-4678.
42. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, et al. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg.* 2007;245:777-783.
43. Gruen RL, Pitt V, Green S, et al. The effect of provider case volume on cancer mortality. Systematic review and meta-analysis. *Ca Cancer J Clin.* 2009;59:192-211.
44. Filleron T, Barrett A, Ataman O, Kramar A: Planning Posttherapeutic Oncology Surveillance Visits Based on Individual Risk . Published by SAGE 2009 at: <http://www.sagepublications.com>
45. Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, Oezcelik A, Ayazi S, Costales J, Banki F, Lipham JC, Hagen J, DeMeester TR: Recurrence after Esophagectomy for Adenocarcinoma: Defining Optimal Follow-Up Intervals and Testing. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 428-435.
46. Chen G, Wang Z, Liu XY, Liu FY: Recurrence Pattern of Squamous Cell Carcinoma in the Middle Thoracic Esophagus after Modified Ivor-Lewis Esophagectomy. *World J Surg* 2007; 31: 1107-1114.
47. Lee SJ, Lee KS, Yim YJ, Kim TS, Shim YM, Kim K: Recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus after curative surgery: rates and patterns on imaging studies correlated with tumor location and pathological stage. *Clin Radiol* 2005; 60: 547-554.
48. Stahl M, Budach W, Meyer H.-J., Cervantes A: Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v46-v49.