

Facultad de Medicina y Enfermería

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO NOMOGRAMA PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA

LAURA MARTÍ GELONCH

TESIS DOCTORAL
2022

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Factores pronósticos en el cáncer de esófago.

Nomograma pronóstico de supervivencia

Laura Martí Gelonch

Tesis doctoral 2022

Directores:

Dr. Raúl Jiménez Agüero

Dr. José María Enríquez Navascués

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y al Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física por permitirme realizar esta Tesis Doctoral.

En segundo lugar, agradecer a los miembros de DATUA que han colaborado en el análisis estadístico por su gran profesionalidad.

Quiero agradecer también la labor realizada por mis directores de tesis. Al Dr. Raúl Jiménez Agüero, director y tutor de esta tesis, por orientarme y ser un gran apoyo durante la realización de este trabajo, mostrando disponibilidad y ayuda siempre que lo he requerido. Al Dr. José María Enríquez Navascués, codirector, quien en su momento me animó a iniciar este proyecto, por transmitirme esas ganas de estudiar e investigar.

Mencionar a tres personas que han estado en momentos de flaqueza para echarme una mano, el Dr. Carlos Placer, la Dra. Iratxe Urreta y el Dr. Miguel Borinaga, siempre dispuestos a solucionar los pequeños problemas que me podían surgir.

No puedo dejar de mencionar al Dr. Elorza y al Dr. Larburu, quienes me transmitieron su amor por la cirugía esofagogástrica cuando empezaba mi profesión de cirujana. Gracias por vuestra docencia y por el trabajo realizado a lo largo de vuestra carrera profesional, gran parte de esta tesis no habría sido posible sin vosotros.

A mis compañeros, mi segunda familia, el Dr. Asensio y a la Dra. Eizaguirre, por su apoyo incondicional durante estos años no solo a nivel profesional sino también a nivel personal, mil gracias.

Por último, a mi familia. A mis padres por ayudarme a lo largo de los años a conseguir todo aquello que me he propuesto, sin vosotros no sería quien soy. A mi madre por su cariño, apoyo y paciencia. A mi padre por creer en mí y hacer que me sienta orgullosa de mi profesión. A mi hermano, por estar ahí y querer lo mejor para mí. Y finalmente a Agustín, por su infinita paciencia y comprensión, por ser mi compañero de viaje. *Gràcies de tot cor.*

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ADN** Ácido desoxirribonucleico
- AJCC** Comité Americano sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*)
- ARID1A** Dominio de Interacción Rico en AT de la proteína A1 (*AT-rich interactive domain-containing protein 1A*)
- ASA** Sociedad Americana de Anestesiología (*American Society of Anesthesiologist*)
- Ca 19.9** Antígeno carbohidrato 19.9 (*Carbohydrated associated antigen 19.9*)
- CDKN2A** Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (*Cyclin dependent kinase inhibitor 2A*)
- CEIC** Comité Etico de Investigación Clínica
- CEA** Antígeno carcinoembrionario (*Carcinoembryonic antigen*)
- cm** Centímetros
- COX-2** Ciclooxygenasa 2
- CROSS** Estudio de quimioradioterapia en el cáncer de esófago seguido de cirugía (*ChemoRadiotherapy for Oesophagus cancer followed Surgery Study*)
- CTC** Criterios comunes de toxicidad (*Common Toxicity Criteria*)
- CTCAE** Criterios comunes de terminología para eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
- dL** Decilitro
- DLCO** Difusión Pulmonar de CO
- DM** Diabetes Mellitus
- DOCK2** Dedicado de citoquinas 2 (*Dedicator of cytokines*)
- E** Especificidad
- EB** Esófago de Barrett
- ECOG** Grupo de Oncología Cooperativa del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
- EDA** Endoscopia Digestiva Alta
- EEl** Esfínter Esofágico Inferior
- EES** Esfínter Esofágico Superior

- EGF** Factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*)
- ELMO1** Proteína 1 de envoltura y motilidad celular (*Engulfment and cell motility protein 1*)
- ERGE** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- ESGE** Sociedad Europea de Gastroenterología (*European Society of Gastroenterology*)
- FAT 1** Cadherina atípica 1 FAT (*FAT Atypical Cadherin 1*)
- FAT 2** Cadherina atípica 2 FAT (*FAT Atypical Cadherin 2*)
- FOLFOX** Ácido folínico + Leucovorina + Oxaliplatino (*Folinic acid + Leucovorin + Oxaliplatin*)
- fr** Fracciones
- gr** Gramos
- GRT** Grado de Regresión Tumoral
- Gy** Grays
- h** Horas
- Hb** Hemoglobina
- HDA** Hemorragia digestiva alta
- HDB** Hemorragia digestiva baja
- HER-2** Receptor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*)
- HTA** Hipertensión arterial
- IMC** Índice de Masa Corporal
- IQ** Intervención Quirúrgica
- ISDE** Sociedad Internacional de Enfermedades del Esófago (*International Society for Diseases of Esophagus*)
- Kgrs** Kilogramos
- l** Litros
- KMTD2** Lisina Metiltransferasa 2D (*Lysine Methyltransferase 2D*)
- MIE** Esofagectomía mínimamente invasiva (*Minimally invasive esophagectomy*)
- mg** Miligramos
- ml** Mililitros
- mm** Milímetros
- NCI** Instituto Nacional del cáncer (*National Cancer Institute*)
- NCCN** Grupo Nacional de trabajo contra cáncer (National Comprehensive Cancer Network)
- ND-Yag** Granate de itrio y aluminio dopado con impurezas de neodimio (*Neodymium-Doped Yttrium aluminium garnet*)

- NIH** Instituto Nacional de la Salud (*National Institute of Health*)
- NOTCH1** Homólogo 1 Notch, traslocación asociada (*Drosophila*) (*Notch homolog 1, translocation associated (Drosophila)*)
- OSI** Organización de Servicios Integrados
- PD-1** Muerte Programada 1
- PET** Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*)
- PFR** Pruebas de Función Respiratoria
- PIK3CA** Fosfatidilinositol-4,5 bifosfato 3-quinasa, subunidad alfa (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*)
- PS** *Performance Status*
- QT** Quimioterapia
- QTRDT** Quimioradioterapia
- RDT** Radioterapia
- RTOG** Grupo de Oncología Radioterápica (*Radiation Therapy Oncology Group*)
- S** Sensibilidad
- SCC** Carcinoma células escamosas (*Squamous cell carcinoma*)
- SCE** Supervivencia Cáncer Específica
- SG** Supervivencia Global
- SLE** Supervivencia Libre de Enfermedad
- SMAD4** También llamado DPC4 (Suprimido en Cáncer Pancreático 4) (*Deleted in Pancreatic Cancer-4*)
- SNGY** Sonda NasoGastroYeyunal
- SUV** *Standardized Uptake Value*
- TC** Tomografía Computerizada
- TLR4** Receptor 4 tipo Toll (*Toll-like Receptor 4*)
- U** Unidades
- UEG** Unión Esofagogástrica
- UH** Unidades Hounsfield
- VEGF** Factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
- VEMS** Volumen Espirado Máximo en el primer Segundo de la espiración forzada
- VPH** Virus Papiloma Humano

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	23
1. El esófago. Anatomía y fisiología	25
2. Patogénesis del cáncer de esófago	29
A. Factores de riesgo	29
I. Factores comunes	29
II. Para el carcinoma escamoso de esófago	30
III. Para el adenocarcinoma de esófago	30
B. Fisiopatogenia	31
3. Epidemiología	32
4. Manifestaciones clínicas	33
5. Diagnóstico	33
A. Endoscopia digestiva alta	33
B. Ecoendoscopia	33
C. Estudio baritado	34
D. Tomografía computerizada	34
E. Tomografía por Emisión de Positrones	35
F. Marcadores tumorales	35
G. Otras exploraciones	35
6. Estadaje	35
7. Tratamiento	40
A. Tratamiento del cáncer de esófago en estado inicial	41
B. Tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado	42
I. Cirugía	42
II. Tratamiento multimodal	48
III. Quimiorradioterapia radical	49
C. Tratamiento del cáncer de esófago avanzado	51
I. Tratamiento quimioterápico paliativo	51
II. Tratamiento con terapias dirigidas	51
III. Tratamiento endoscópico paliativo	51
D. Complicaciones asociadas al tratamiento	52
I. Complicaciones asociadas a la cirugía	52
II. Complicaciones asociadas al tratamiento adyuvante	54

8. Factores pronósticos asociados al cáncer de esófago	55
A. Factores relacionados con el paciente	55
I. Sexo	55
II. Performance status	55
III. Sarcopenia	56
IV. Estatus nutricional	56
V. Índice de masa corporal.....	56
VI. Síndrome metabólico	57
VII. Esófago de Barrett	57
VIII. Historia familiar de cáncer de esófago	57
B. Factores relacionados con el tratamiento	57
I. Tipo de tratamiento	57
II. Tipo de resección.....	57
III. Tipo de linfadenectomía	58
IV. Vía de abordaje.....	58
V. Factores relacionados con el cirujano y el centro	58
VI. Respuesta patológica.....	58
VII. Complicaciones postoperatorias	59
C. Factores relacionados con el tumor	59
I. Dimensiones tumorales	59
II. Histología	59
III. Grado de diferenciación tumoral.....	59
IV. Presencia de invasión linfovascular	59
V. Presencia de invasión perineural	60
VI. Estadaje TNM	60

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

63

MATERIAL Y MÉTODOS

67

1. Selección de pacientes y diseño del estudio	69
A. Variables preoperatorias de los pacientes al diagnóstico	69
2. Circuito de pacientes	70
A. Valoración previa al tratamiento y pruebas complementarias.....	70
B. Tipo de tratamiento recibido.....	73
I. Endoscópico.....	73
II. Cirugía directa.....	73
III. Tratamiento con QTRDT neoadyuvante y cirugía.....	74
IV. QT neoadyuvante y cirugía	74
V. QTRDT radical.....	74
C. Seguimiento.....	74
D. Estudio de la pieza quirúrgica.....	75
E. Evaluación de la respuesta al tratamiento radical	76
F. Evaluación de las complicaciones asociadas al tratamiento	76

3. Recogida de datos.....	77
4. Análisis de los datos	77
RESULTADOS	79
1. Análisis demográfico	81
2. Características personales y tumorales	82
A. Características personales	82
B. Comorbilidades asociadas	83
C. Patología esofagogástrica	83
D. Hábitos tóxicos	83
E. Datos clínicos al diagnóstico	83
F. Datos analíticos	84
G. Datos endoscópicos	84
H. Datos anatomopatológicos	85
I. Pruebas complementarias	85
J. Estadiaje clínico	87
3. Análisis descriptivo del tratamiento recibido y sus complicaciones.....	87
A. Serie global.....	87
B. Grupo de tratamiento endoscópico	89
I. Técnica endoscópica	89
II. Descripción anatomopatológica	89
III. Seguimiento.....	89
C. Grupo de cirugía directa	90
I. Técnica quirúrgica	90
II. Resultado anatomopatológico.....	90
III. Complicaciones asociadas al tratamiento.....	92
IV. Tratamiento adyuvante.....	92
V. Seguimiento	93
D. Grupo de tratamiento QTRDT neoadyuvante y cirugía	93
I. Técnica quirúrgica	93
II. Resultado anatomopatológico.....	95
III. Complicaciones asociadas al tratamiento.....	97
IV. Seguimiento	97
E. Grupo de QT y cirugía	98
I. Técnica quirúrgica	98
II. Resultado anatomopatológico.....	98
III. Complicaciones asociadas al tratamiento.....	100
IV. Seguimiento	100
F. Grupo de QTRDT radical	100
I. Tratamiento recibido.....	100
II. Respuesta al tratamiento.....	100
III. Complicaciones asociadas al tratamiento.....	101
IV. Seguimiento.....	101

4. Análisis de supervivencia y creación del nomograma.....	101
A. Grupo de cirugía directa.....	101
I. Análisis de SLE	101
II. Análisis de SCE	107
B. Grupo de QTRDT neoadyuvante y cirugía.....	112
I. Análisis de SLE.....	112
II. Análisis de SCE	117
C. Grupo tratado con QTRDT radical.....	122
I. Análisis de SLE.....	122
II. Análisis de SCE	127
 DISCUSIÓN	 133
 CONCLUSIONES	 143
 BIBLIOGRAFÍA	 147
 ANEXOS	 167
Anexo I. Informe del Comité Ético Investigador.....	169
Anexo II. Consentimiento Informado de Resección Esofágica	171
Anexo III. Malnutrition Screening Tool.....	173
Anexo IV. Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente	175
Anexo V. Análisis univariado grupo cirugía directa (factores relacionados con SLE)	177
Anexo VI. Análisis univariado grupo cirugía directa (factores relacionados con SCE).....	181
Anexo VII. Análisis univariado del grupo QTRDT neoadyuvante y cirugía (factores relacionados con SLE)	185
Anexo VIII. Análisis univariado del grupo QTRDT neoadyuvante y cirugía (factores relacionados con SCE)	189
Anexo IX. Análisis univariado del grupo QTRDT radical (factores relacionados con SLE)	193
Anexo X. Análisis univariado del grupo QTRDT radical (factores relacionados con SCE).....	195

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características personales de la serie	83
Tabla 2: Datos clínicos al diagnóstico de la enfermedad	84
Tabla 3: Datos endoscópicos al diagnóstico de la enfermedad.	85
Tabla 4: Pruebas complementarias para el estadiaje.....	86
Tabla 5: Estadiaje cTNM según tipo histológico.	87
Tabla 6: Tipo histológico, tipo de acceso y tipo de linfadenectomía según técnica quirúrgica realizada en los pacientes sometidos a cirugía directa.	90
Tabla 7: Características anatomopatológicas de los pacientes sometidos a cirugía directa.	91
Tabla 8: Tasa de complicaciones postquirúrgicas según tipo histológico.	92
Tabla 9: Tipo de recidiva según tipo histológico.....	93
Tabla 10: Tabla de histología, abordaje y tipo de linfadenectomía según la cirugía realizada tras neoadyuvancia con QTRDT.	94
Tabla 11: Tabla de características anatomopatológicas según histología.....	96
Tabla 12: Tasa de complicaciones postquirúrgicas según tipo de cirugía.....	97
Tabla 13: Tasa de recidiva y tipo de recidiva según tipo histológico.	98
Tabla 14: Tabla de características anatomopatológicas según histología..	99
Tabla 15: Tipo de respuesta al tratamiento del grupo tratado con QTRDT radical.	100
Tabla 16: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SLE en los pacientes sometidos a cirugía directa.	102
Tabla 17: Tasas de SLE a 1,3 y 5 años de los pacientes sometidos a cirugía directa.....	102
Tabla 18: Análisis uni y multivariado de las variables que influyen en la SCE en los pacientes sometidos a cirugía directa.....	107
Tabla 19: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años en los pacientes sometidos a cirugía directa.	108
Tabla 20: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la recidiva en los pacientes sometidos a QTRDT+IQ.....	112

Tabla 21: Tasas de SLE 1, 3 y 5 años en los pacientes sometidos a QTRDT+IQ.....	113
Tabla 22: Análisis uni y multivariado de las variables que influyen en la SCE de los pacientes sometidos a QTRDT + IQ.	117
Tabla 23: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años del grupo sometido a QTRDT+IQ.	118
Tabla 24: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SLE en los pacientes sometidos a QTRDT radical.	122
Tabla 25: Tasas de SLE a 1,3 y 5 años de los pacientes sometidos a QTRDT radical.	122
Tabla 26: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SCE en los pacientes sometidos a QTRDT radical.	127
Tabla 27: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años de los pacientes sometidos a QTRDT radical.	128

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Anatomía y relaciones anatómicas del esófago.	26
Figura 2: Anatomía de la pared esofágica.	27
Figura 3: Sistema de flujo linfático.	28
Figura 4: Esquema de la patogenia del cáncer de esófago.	32
Figura 5: Imagen de estudio baritado en un paciente con cáncer de esófago.	34
Figura 6: Definición de la localización de tumores de esófago y de la UEG.	36
Figura 7: Estadaje cTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC.	38
Figura 8: Estadaje pTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC.	39
Figura 9: Estadaje ypTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC.	39
Figura 10: Estaciones ganglionares en el cáncer de esófago.	40
Figura 11: Subclasificación de las lesiones esofágicas superficiales de acuerdo con la profundidad de invasión.	41
Figura 12: Esofagectomía transhiatal descrita por Orringer.	43
Figura 13: Esofagectomía transtorácica descrita por Ivor-Lewis.	44
Figura 14: Esofagectomía transtorácica MIE.	45
Figura 15: Tipos de linfadenectomía descritos por la ISDE.	47
Figura 16: Curvas de supervivencia según el tratamiento recibido en estudio CROSS.	48
Figura 17: Porcentaje de pacientes que desarrollan enfermedad local según grupo de tratamiento en estudio RTOG 85-01.	50
Figura 18: Imagen en EGD de fuga anastomótica.	53
Figura 19: Índice de Charlson.	71
Figura 20: Manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de esófago localizado en el Hospital Universitario Donostia.	72

Figura 21: Valoración del estado nutricional en los pacientes con cáncer de esófago candidatos a tratamiento con intención curativa en el Hospital Universitario Donostia.	73
Figura 22: Número de pacientes incluidos en el estudio por año.	81
Figura 23: Incidencia de los diferentes tipos histológicos durante el periodo de estudio.	82
Figura 24 : Tratamiento recibido en el global de la serie.	88
Figura 25 : Tratamiento recibido según estadiaje cTNM en el global de la serie	88
Figura 26: Manejo terapéutico de los pacientes sometidos a tratamiento inicial con EDA.	89
Figura 27: Esquema de los pacientes sometidos a QTRDT neoadyuvante y cirugía.	94
Figura 28: Curvas de Kaplan Meier. Función de SLE de los pacientes sometidos a cirugía directa según tipo histológico.	103
Figura 29: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a cirugía directa por estadio pTNM.	104
Figura 30: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a cirugía directa.	105
Figura 31: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años... ..	106
Figura 32: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a cirugía directa según tipo histológico.	108
Figura 33: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a cirugía directa según estadiaje pTNM.	109
Figura 34: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a cirugía directa.	110
Figura 35: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años... ..	111
Figura 36: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según tipo histológico.	113
Figura 37: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según estadio ypTNM.	114
Figura 38: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a QTRDT+IQ.	115
Figura 39: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años... ..	116
Figura 40: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según tipo histológico.	118
Figura 41: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según estadiaje patológico ypTNM.	119
Figura 42: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a QTRDT+IQ.	120
Figura 43: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años... ..	121
Figura 44: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT radical por tipo histológico.	123
Figura 45: Curvas de SLE a de los pacientes sometidos a QTRDT radical por tipo de respuesta al tratamiento.	124
Figura 46: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a QTRDT radical.	125

Figura 47: Curvas de calibración del nomograma: derecha calibración a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años. 126

Figura 48: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT radical según tipo histológico..... 128

Figura 49: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT radical según respuesta al tratamiento..... 129

Figura 50: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a QTRDT radical..... 130

Figura 51: Curvas de calibración del nomograma: derecha calibración a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años. 131



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. El esófago. Anatomía y fisiología

El esófago es un órgano tubular y longitudinal, de unos 25-30 cm de longitud que se extiende desde la faringe hasta el estómago, único órgano digestivo que se encuentra en el tórax. Presenta dos desviaciones en su recorrido, la primera ligeramente hacia la izquierda a nivel del estrecho superior del tórax y la segunda a nivel del hiato esofágico del diafragma, en dirección anterior izquierda. La transición entre faringe y esófago está delimitada por el esfínter esofágico superior (EES) y entre esófago y estómago por el esfínter esofágico inferior (EEI). El EES corresponde a una zona de alta presión formado por el músculo cricofaríngeo. A diferencia del EES, el EEI no es un esfínter anatómico sino fisiológico, es decir, una zona de alta presión constituida por el tono basal miogénico del plexo mientérico a nivel del esófago distal y por el hiato esofágico del diafragma (1,2).

Desde el punto de vista topográfico se definen 3 porciones, todas ellas con distintas relaciones anatómicas (**Figura 1**):

- Esófago cervical o superior, desde el cartílago cricoides hasta la horquilla esternal, con una longitud de unos 5-6 cm. Sus relaciones anatómicas son múltiples e importantes desde el punto de vista fisiopatológico; por delante con la tráquea, por detrás con la fascia prevertebral y lateralmente con el paquete vasculonervioso yugulocarotídeo y el lóbulo tiroideo correspondiente. También se relaciona con los nervios laríngeos recurrentes.
- Esófago torácico, desde la horquilla esternal hasta el hiato diafragmático, con una longitud de 16 a 18 cms. Se relaciona por delante con la tráquea y a nivel distal con el pericardio. A la derecha se encuentra cubierto por pleura mediastínica y es cruzado por el cayado de la vena ázigos. Por el lado izquierdo también se encuentra cubierto por pleura mediastínica y es cruzado por el cayado de la aorta. Por detrás, el esófago torácico se relaciona con la columna, quedando entre ambos, lateralizados a la derecha tanto la vena ázigos como el conducto torácico y a la izquierda la aorta descendente.
- Esófago abdominal o inferior, comprendido entre el diafragma y el estómago, con una longitud de unos 3 cms. Es retroperitoneal, relacionándose su cara anterior con el lóbulo hepático izquierdo y su cara lateral izquierda con el bazo. Íntimamente en contacto se encuentran ambos nervios vagos, el izquierdo discurre sobre su cara anterior y el derecho sobre la posterior.

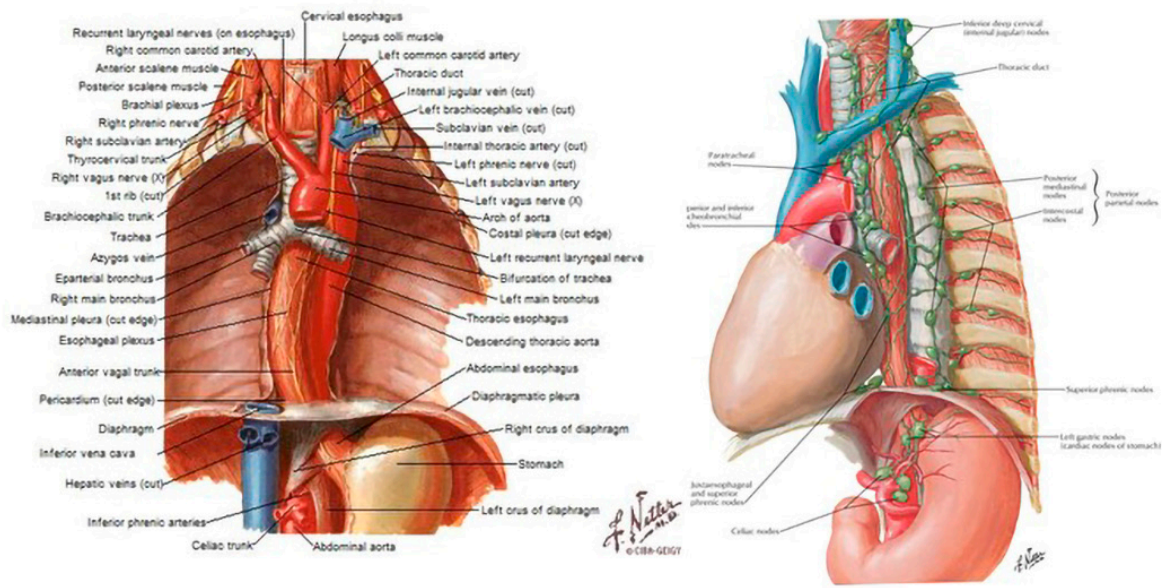


Figura 1: Anatomía y relaciones anatómicas del esófago. Derecha: Visión frontal. Izquierda: visión lateral izquierda. Imagen obtenida de *Netter F.H.* (3)

A diferencia del resto de órganos del tubo digestivo, el esófago carece de serosa. Su pared (**Figura 2**) está formada únicamente por 3 capas; mucosa, submucosa y muscular (1,4).

La mucosa está constituida por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, lámina propia y *muscularis mucosae*. A nivel de la unión esofagogástrica (UEG) existe la denominada línea Z, que corresponde a la zona de transición entre el epitelio esofágico y gástrico.

La submucosa está formada principalmente por tejido conectivo laxo y contiene el plexo submucoso formado por arterias, venas, conductos linfáticos y un plexo nervioso, denominado plexo de Meissner.

La muscular es la más externa y está constituida por dos capas, una circular interna y otra longitudinal externa. En el tercio proximal esofágico este músculo es de tipo estriado, mientras que en los dos tercios distales es liso. Entre ambas capas musculares existe otro plexo nervioso mientérico, el de Auerbach.



Figura 2: Anatomía de la pared esofágica. Corte transversal histológico de la pared del esófago con tinción Hematoxilina-Eosina. Imagen obtenida de medcell.med.yale.edu/histology/gi_tract_lab/esophagus.php.

La vascularización arterial difiere según la porción esofágica. El esófago cervical recibe vascularización de ramas de la arteria tiroidea inferior, el torácico de la aorta y ramas bronquiales y diafragmáticas y el esófago abdominal de ramas de la arteria gástrica izquierda.

En cuanto al sistema venoso, existe un plexo venoso subepitelial que drena al plexo venoso submucoso y que a su vez drena en los colectores venosos extraesofágicos a través de venas perforantes y venas esofágicas externas. En el cuello drenan a la vena tiroidea inferior, en el tórax a la vena ázigos y hemiázigos y a nivel abdominal a la vena gástrica izquierda.

El drenaje linfático (**Figura 3**) se realiza gracias al plexo submucoso. El flujo a través de este plexo corre de manera longitudinal, de tal forma que el esófago cervical y los dos tercios superiores del esófago torácico drenan al conducto torácico mientras que el esófago distal lo hace en la cisterna del quilo o de Pecquet. La porción media del esófago puede drenar indistintamente hacia craneal o caudal. Al no ser un sistema de drenaje segmentario, las neoplasias de esófago superior pueden metastatizar a nivel abdominal y a la inversa, las neoplasias de esófago distal pueden metastatizar a nivel del mediastino superior (1,4).

Concept of lymphatic drainage

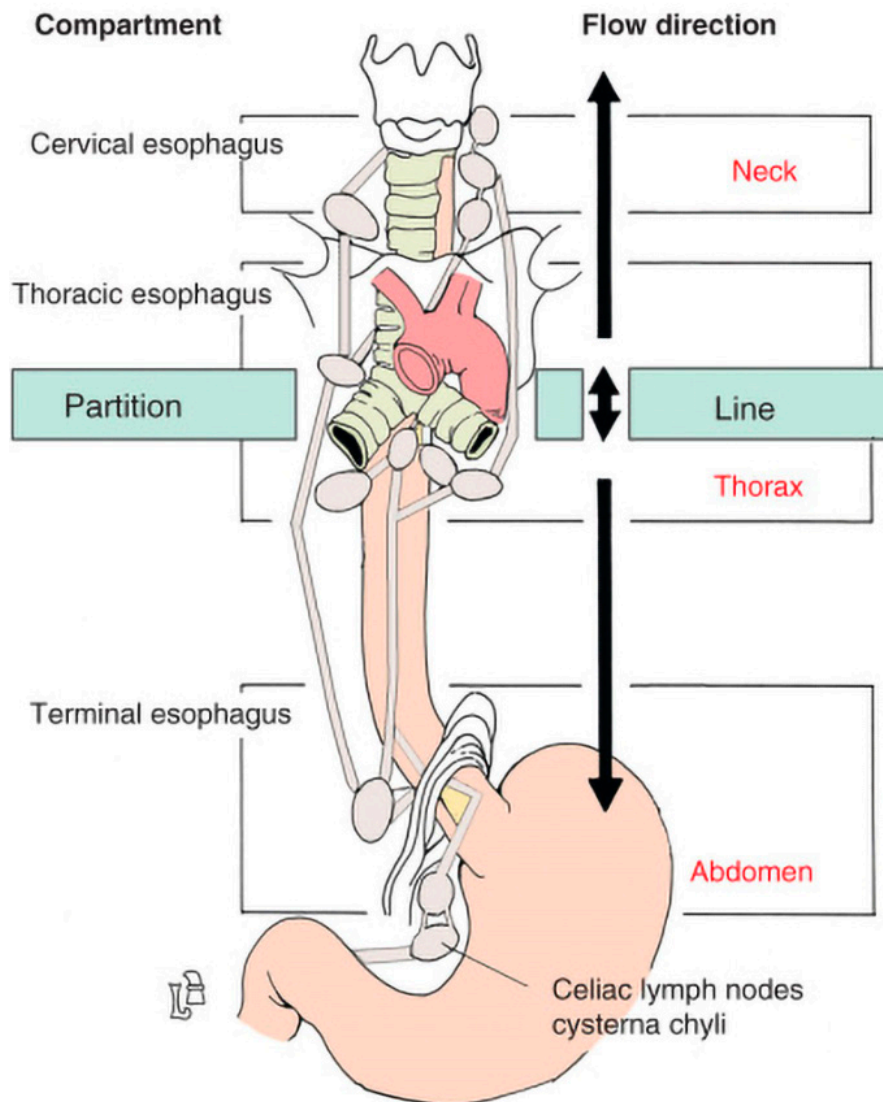


Figura 3: Sistema de flujo linfático. El esófago cervical y los dos tercios superiores del esófago torácico drenan en sentido craneal hacia el conducto torácico. En la imagen se observa como a nivel del esófago torácico inferior y abdominal, el drenaje se realiza hacia la cisterna de Pecquet. Imagen extraída de Lin *et al.* (5)

La inervación del esófago corre a cargo de fibras parasimpáticas, procedentes del nervio vago, simpáticas que proceden de las cadenas simpáticas cervical, torácica y en menor medida del plexo celíaco, y del plexo mientérico de la pared esofágica. En este último, se encuentran las células intersticiales de Cajal o células marcapasos, que actúan como intermediarias entre las neuronas y la musculatura esofágica.

2. Patogénesis del cáncer de esófago

Dentro de los tumores que pueden afectar al esófago, el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los tipos histológicos más frecuentes. Existen diferencias en cuanto a factores de riesgo, incidencia y distribución entre ambos tipos.

A. Factores de riesgo

I. Factores comunes

Entre los factores de riesgo mayores que se encuentran en ambos tipos, destacan la edad, el género masculino, el tabaquismo, el daño esofágico por cáusticos, la acalasia de cardias o el antecedente de radiación torácica.

La incidencia de cáncer de esófago aumenta bruscamente a partir de los 45 años, resultando el 85% de los casos diagnosticados en mayores de 55 (6). En España, la edad media al diagnóstico se sitúa en 68 años (7).

Se presenta habitualmente en varones, con un ratio aproximado hombre:mujer de 2.4:1 (6). La distribución de la grasa abdominal y el perímetro abdominal se han asociado a mayor prevalencia de adenocarcinoma en varones, mientras que el carcinoma escamoso se asocia a mayor hábito tabáquico y alcoholismo también entre los hombres (8).

El consumo de tabaco se asocia a ambos tipos. Se ha demostrado que los fumadores activos presentan riesgo 9 veces mayor de desarrollar carcinoma escamoso y 3 veces mayor de adenocarcinoma frente a no fumadores. Este riesgo también se encuentra aumentado en exfumadores (9).

Una complicación tardía del daño por cáusticos puede ser el desarrollo de neoplasia esofágica. Se estima un riesgo de neoplasia 1.000 veces superior, desarrollándose entre 15-40 años tras la ingesta cáustica (10). En estos casos el carcinoma escamoso es el tipo más frecuente y se considera que la estasis de restos alimenticios en zonas estenóticas, traumatismos producidos por las dilataciones neumáticas de las mismas y el reflujo ácido pueden contribuir a su desarrollo (11).

Por un mecanismo similar a la esofagitis por cáusticos, la acalasia de cardias es un factor de riesgo. La retención de restos alimenticios y fluidos a nivel del esófago distal condicionan un estado de inflamación crónica que conduce a la aparición de lesiones precancerosas y desarrollo de carcinoma. Los pacientes con acalasia que presentan esófago sigmoideo, mayor duración de los síntomas, mayor diámetro esofágico y columna residual de contraste en el estudio baritado, presentan mayor riesgo de desarrollar carcinoma (12). En un metanálisis publicado recientemente, se estima que la prevalencia de carcinoma escamoso en pacientes con acalasia es de 26 por 1.000 y de adenocarcinoma de 4 por 1.000, tras un periodo de 22 años desde el inicio de la sintomatología (13).

Por último, el antecedente de radiación torácica en pacientes con linfoma de Hodgkin o cáncer de mama también se considera factor de riesgo, siendo dosis-dependiente (14,15).

II. Para el carcinoma escamoso de esófago

El consumo abusivo de alcohol se relaciona con mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamoso. Numerosos estudios de cohortes revelan un riesgo de 2 a 7 veces mayor en bebedores habituales comparado con la población general (9,16). Existe además un efecto sinérgico entre tabaco y alcohol demostrado en múltiples trabajos (17,18). Un estudio de casos y controles ha demostrado dicho efecto sinérgico, especialmente en aquella población con consumo de alcohol > 249 ml de etanol puro/día con tabaco negro (riesgo hasta 100 veces mayor) (18).

El tipo de dieta también se ha revelado como factor etiológico. La dieta rica en frutas y vegetales reduce el riesgo de padecer carcinoma escamoso (17,19,20). Por el contrario, el consumo de alimentos curados y ahumados con elevado contenido en nitrosaminas lo aumenta (19,20). Un estudio recientemente publicado (21) demuestra esta relación causal y establece un notable incremento adicional cuando el consumo de este tipo de alimentos se prolonga en el tiempo más de 6 meses.

La ingesta de bebidas como el café o té a alta temperatura también se considera factor de riesgo ya que el daño térmico produce cambios en la mucosa esofágica tanto de manera directa como indirecta, conduciendo a lesiones precancerosas (22).

El síndrome de Plummer Vinson es otra patología que se asocia con el carcinoma escamoso de esófago. Se caracteriza por la tríada de membranas esofágicas, disfagia y anemia ferropénica. Este síndrome se asocia con mayor incidencia de tumores en el tracto gastrointestinal alto, siendo la localización más frecuente la unión faringoesofágica seguido de la cavidad oral, esófago, estómago y seno piriforme (23).

Por último destacar la asociación entre carcinoma escamoso y el virus del papiloma humano (VPH), que fue descrita por primera vez por Syrjanen y Pyrhonen en 1982 (24). Los serotipos 16 y 18 se relacionan con el desarrollo de neoplasias de cérvix uterino, ano, orofaringe, vulva y pene. Desde entonces se han publicado múltiples estudios acerca de la asociación entre VPH y carcinoma escamoso esofágico, sin datos concluyentes. Lo que sí se conoce es que la infección por VPH se encuentra hasta en el 22.2% de los casos de carcinoma escamoso de esófago y que el serotipo 16 es el más frecuentemente implicado (25).

III. Para el adenocarcinoma de esófago

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un factor de riesgo bien conocido. Múltiples estudios han demostrado además asociación entre la magnitud, tipo y duración de los síntomas y la aparición de adenocarcinoma (26). Lagergren *et al.* demostraron riesgo 8 veces superior en aquellos pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) y 11 veces mayor en pacientes con síntomas nocturnos *versus* aquellos que no los presentaban (27).

El Esófago de Barrett (EB) es otra enfermedad que se ha relacionado con el desarrollo de adenocarcinoma, de hecho se considera el factor de riesgo más importante ya que se trata de una lesión precancerosa. Se caracteriza por la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago distal por epitelio columnar o metaplásico debido a un daño tisular crónico, muchas veces secundario a ERGE. Dicho epitelio metaplásico puede evolucionar a displasia y neoplasia a través de distintas alteraciones genéticas que afectan sobre todo a la regulación del ciclo celular (25). Los pacientes con EB presentan riesgo entre 30 y 125 veces mayor de desarrollar adenocarcinoma que la población normal (28).

Otro factor de riesgo conocido es la obesidad. El riesgo es 1.71 veces superior para aquellas personas con índice de masa corporal (IMC) entre 25-30 y 2.34 veces superior en IMC superior o igual a 30 (29). La obesidad y en particular la obesidad central o visceral, actúa como factor de riesgo independiente para el adenocarcinoma de esófago mediante mecanismos reflujo-dependientes, como el aumento de presión intraabdominal, y mecanismos reflujo-independientes, como los niveles de leptina y adipocinas (30,31).

B. Fisiopatogenia

Aunque el ambiente y la exposición a factores de riesgo son importantes en la carcinogénesis del esófago, participan también factores genéticos y moleculares (32) (Figura 4).

En el carcinoma escamoso, el daño térmico directo por bebidas calientes y sustancias tóxicas, produce hiperplasia de células basales que puede evolucionar a displasia de bajo grado. Esta displasia es la lesión precursora del carcinoma escamoso pudiendo progresar a alto grado o carcinoma *in situ*. En el carcinoma escamoso, a diferencia del adenocarcinoma, el daño a nivel tisular puede producirse también por etiología infecciosa como hemos mencionado anteriormente. El VPH integra el genoma viral al genoma de la célula huésped y modifica el programa de diferenciación de los queratinocitos del epitelio esofágico (33). Por otro lado, en la mayoría de casos de adenocarcinoma la lesión precursora es el EB, que se origina del cambio de mucosa normal a mucosa metaplásica tras el daño celular producido por la ERGE.

En respuesta a estas modificaciones en el epitelio esofágico en ambos tipos histológicos, se produce un reclutamiento de mediadores inflamatorios que conduce a la muerte celular pero que, en ocasiones, permite la expansión clonal. La disregulación de los factores de crecimiento presentes en la mucosa dañada contribuye a su vez a la carcinogénesis y la sobreexpresión de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) permite la angiogénesis a nivel tumoral. En el EB, existe además una sobreexpresión de factor de crecimiento epidérmico (EGF) que conduce a la proliferación celular. Por otro lado, la ciclooxigenasa 2 (COX-2), expresada en el 70-80% de adenocarcinomas, tiene un mecanismo antiapoptótico, participando en funciones como la adhesión celular, invasión, angiogénesis y capacidad de generar metástasis. Por último, la mutación e inactivación de la proteína p53 evita la apoptosis de las células dañadas y está presente en ambos tipos histológicos, en el 10-85% de carcinomas escamosos y en más del 90% de adenocarcinomas (34-36).

Otros genes mutados que se encuentran en pacientes con carcinoma escamoso son *NOTCH1*, *FAT1* y *FAT2* (contienen dominios *EGF-like*) y *KMTD2* (regulador de la transcripción). Por otro lado, en el adenocarcinoma destacan las mutaciones en los genes *CDKN2A* y *SMAD4* (genes supresores de tumores), *ARID1A* (regulador transcripción), *TLR4* (por inactivación de la respuesta inmune innata contra agentes como *H. Pylori*) y *ELMO1* y *DOCK2* (8).

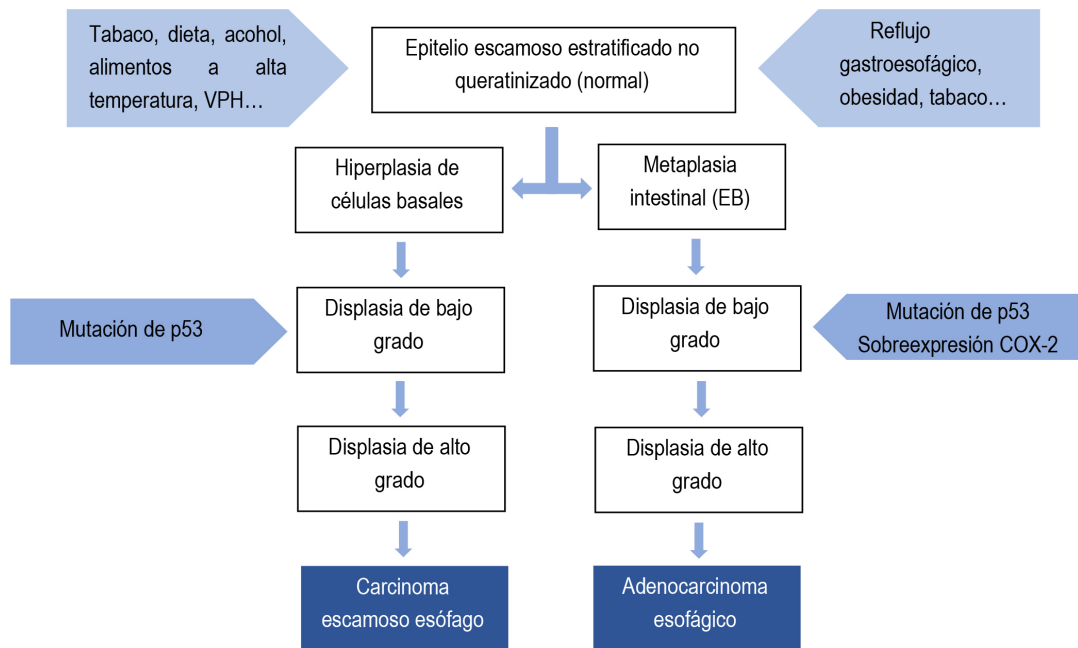


Figura 4: Esquema de la patogénesis del cáncer de esófago. Secuencia temporal de alteraciones a nivel genético e histológico en el carcinoma escamoso y en el adenocarcinoma sobre EB. Abreviaturas: VPH: virus del papiloma humano; EB: esófago de Barrett.

3. Epidemiología

El cáncer de esófago representa la octava neoplasia más frecuente y la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con unos 604.127 nuevos casos al año y unas 544.000 muertes (37). Debido a su historia natural, el cáncer de esófago suele diagnosticarse en etapas avanzadas, condicionando elevada mortalidad, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 20%. La supervivencia media estimada a 5 años en tumores localizados es del 45%, del 24% en tumores con afectación ganglionar y del 5% en tumores diseminados (37).

En el año 2018, una de cada 20 muertes por cáncer se producía en pacientes afectados de cáncer de esófago. Asia Oriental y Sudáfrica presentan la mayor tasa de incidencia mientras América Central y África Occidental presentan el menor número de casos de cáncer de esófago (37), reflejando la importancia etiopatogénica de factores de riesgo locales en el genoma, ambientales y en el estilo de vida. En España la incidencia gira entorno a 2.239 nuevos casos/año, siendo diagnosticados 1.885 en hombres y 354 en mujeres y provocando 1.558 muertes en varones y 283 en mujeres (7). Esta incidencia es mayor en comunidades como el País Vasco o Canarias (38).

Los dos tipos histológicos más frecuentes a nivel mundial son el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, cuya incidencia ha variado en los últimos años. Actualmente se observa un incremento en la incidencia de adenocarcinoma, probablemente debido al aumento de la obesidad y de la ERGE, así como el descenso en infecciones crónicas por *H. Pylori* (39). A pesar del aumento en la incidencia de adenocarcinoma, el carcinoma escamoso sigue siendo el tipo más frecuente a nivel mundial (37,40).

4. Manifestaciones clínicas

La sintomatología dependerá de su localización y tipo histológico. El síntoma principal es la disfagia o dificultad para tragar, inicialmente a sólidos y posteriormente también a líquidos, presente hasta en el 83% de los casos (41). El segundo síntoma en frecuencia es la pérdida de peso, normalmente secundaria a la disfagia y al síndrome constitucional. Otras manifestaciones son el dolor epigástrico, torácico u odinofagia según la localización tumoral, la hemorragia digestiva alta (HDA) o baja (HDB) y las náuseas o vómitos.

La duración de los síntomas suele ser muy variable, aunque la mayoría de pacientes suele consultar durante los 3 primeros meses tras el inicio de la sintomatología (41).

5. Diagnóstico

El cáncer de esófago suele diagnosticarse en etapas avanzadas, cuando la enfermedad asocia sintomatología pero en algunas ocasiones como en el seguimiento de EB, las lesiones pueden ser diagnosticadas en etapas precoces. La endoscopia digestiva alta (EDA) con toma de biopsias es el *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de esófago, empleándose otras herramientas para completar el estadiaje de la enfermedad.

A. Endoscopia digestiva alta

La EDA debe ser la primera prueba a realizar de forma preferente en un paciente que presente disfagia. Presenta una sensibilidad (S) del 91-95% para la detección de lesiones neoplásicas esofágicas (42). En los últimos años la implementación de tinciones químicas mediante cromoendoscopia ha permitido detectar lesiones sincrónicas o metacrónicas, definir su extensión y ha permitido la realización de biopsias dirigidas en pacientes con EB, aumentando así la rentabilidad de la exploración (43).

Cabe destacar que el beneficio sobre la vigilancia endoscópica del EB no está claro, por este motivo existen multitud de protocolos para el seguimiento y manejo de estos pacientes. Las guías de la ESGE (European Society of Gastroenterology) recomiendan seguimiento mediante EDA de alta definición en intervalos que dependerán de la presencia o no de displasia, longitud del EB y edad del paciente (44).

B. Ecoendoscopia

Es el método más preciso para el estadiaje local de los tumores esofágicos, ofreciendo una imagen detallada de la pared y permitiendo el estadiaje de las lesiones en términos de profundidad de invasión y presencia o no de invasión ganglionar regional, además de permitir distinguir entre lesiones que afectan únicamente a la mucosa o lesiones con invasión de la submucosa (estadios T1a o T1b de la clasificación TNM), con una tasa de error diagnóstico en torno al 10% (45,46). Entre las limitaciones de esta técnica destaca que es operador-dependiente y que en muchas ocasiones no se puede realizar por tratarse de lesiones estenosantes que impiden el paso del ecoendoscopio.

C. Estudio baritado

Suele ser una prueba de imagen empleada en el estudio inicial de pacientes que presentan disfagia, con un valor predictivo positivo de hasta el 42% (47). Aun así, los hallazgos patológicos en esta prueba obligan a completar el estudio con técnicas más precisas como la EDA (48). Los hallazgos típicos en el estudio baritado incluyen una estenosis irregular con dilatación preestenótica, presencia de retención de contraste y acodamiento de la estenosis (**Figura 5**). También permite definir la localización y longitud de la lesión en los casos que presentan estenosis infranqueable al paso del endoscopio.

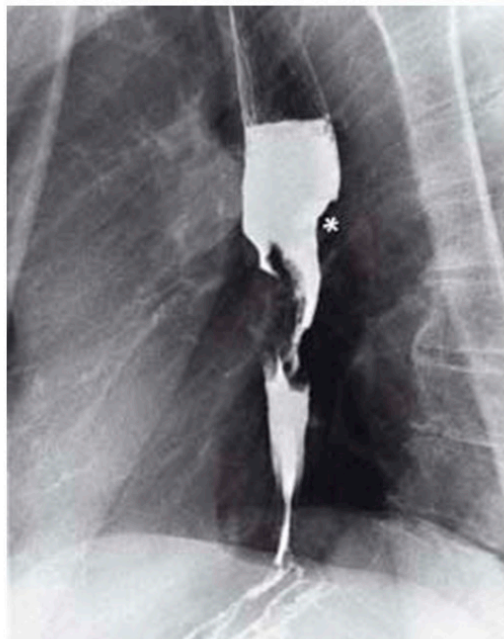


Figura 5: Imagen de estudio baritado en un paciente con cáncer de esófago. En la imagen se objetiva estenosis irregular; con dilatación esofágica preestenótica y retención de contraste. *pared esofágica engrosada por el proceso tumoral.

D. Tomografía computerizada

La tomografía computerizada (TC) permite definir la extensión local de la lesión a través de la pared esofágica y la afectación de la grasa periesofágica u órganos adyacentes. A diferencia de la ecoendoscopia, no permite distinguir las capas esofágicas por lo que no puede distinguir entre lesiones T1 y T2 de la clasificación TNM (47). Permite identificar la afectación ganglionar, siendo adenopatías sospechosas aquellas que presentan diámetro >10 mm en cadenas torácicas y abdominales y >5 mm en cadenas supraclaviculares o bien pérdida de la morfología normal, con hipercaptación (>80 UH), densidad heterogénea o irregularidad de los contornos (49). Se emplea además en el estudio inicial de las metástasis a distancia, teniendo menor S que la tomografía por emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética nuclear para las metástasis óseas (49). En los últimos años también se ha empleado para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante medición del volumen tumoral (50).

E. Tomografía por Emisión de Positrones

La PET suele emplearse para el estadiaje clínico, la evaluación de respuesta a tratamiento neoadyuvante y la detección de recidiva o recurrencia (51). A diferencia de la TC o la ecoendoscopia, presenta poca utilidad para el estadiaje locorregional. Por el contrario, muestra alta S para el diagnóstico de metástasis ganglionar (52) y enfermedad a distancia no diagnosticada mediante otras pruebas de imagen (46,51).

F. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales en el cáncer de esófago tienen baja S, por lo que su utilidad en el momento del diagnóstico es limitada, y suelen emplearse durante el seguimiento para la detección de recidiva tumoral o progresión de la enfermedad (53). Los marcadores más empleados son el antígeno del carcinoma escamoso (SCC), el antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA). La S de dichos marcadores oscila entre 25 y 55% (53).

G. Otras exploraciones

Dentro del estudio inicial se pueden realizar otras pruebas para la obtención de mayor información, entre ellas una broncoscopia que confirme o no infiltración de la vía aérea en neoplasias que afectan al esófago superior y medio o una exploración otorrinolaringológica en el carcinoma escamoso, en busca de neoplasias sincrónicas.

La broncoscopia con cepillado para citología y toma de biopsias tiene una precisión del 95.8% para diagnosticar la invasión de la vía aérea, por lo que no se recomienda considerar únicamente los hallazgos macroscópicos. El hallazgo más habitual cuando existe infiltración, suele ser la protrusión de la cara posterior de la tráquea (54).

Por otro lado, los pacientes afectados de carcinoma escamoso de esófago pueden desarrollar segundas neoplasias de cabeza y cuello al mismo tiempo (sincrónicas) o bien de forma metacrónica tras realizar tratamiento, debido sobre todo a mecanismos etiopatogénicos similares. La prevalencia de sincronidad se estima en torno al 6.7% (55), por este motivo, se recomienda la realización de una exploración otorrinolaringológica dentro del estudio inicial en estos pacientes. El pronóstico cuando existe sincronidad suele estar determinado por el estadiaje de la neoplasia esofágica y la localización más habitual de la neoplasia de cabeza y cuello suele ser la hipofaringe (56).

6. Estadiaje

Actualmente el estadiaje del cáncer de esófago y de la UEG se realiza mediante la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). En la última edición, se definen los tumores de la UEG como aquellos cuyo epicentro se sitúa 2 cm proximal o distalmente a la UEG anatómica, mientras que aquellos cuyo epicentro se localiza más allá de 2 cm del cardias son considerados y estadificados como cáncer gástrico (57) (Figura 6).

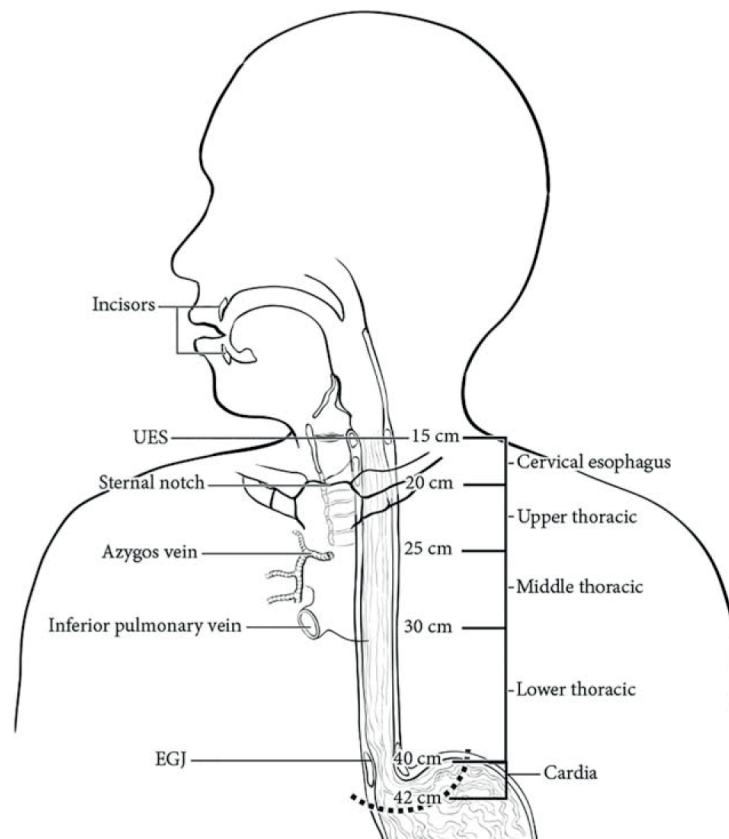


Figura 6: Definición de la localización de tumores de esófago y de la UEG. En la imagen se distinguen las distintas zonas anatómicas en las que puede localizarse una neoplasia esofágica y se define la localización de los tumores de la UEG. Imagen obtenida de Rice *et al.* (57)

El estadiaje TNM tiene en cuenta la afectación de la pared esofágica (T), la afectación ganglionar (N) y la afectación metastásica (M). En la 8ª edición se tienen en cuenta además, el tipo histológico, el grado de diferenciación y la localización tumoral en el carcinoma escamoso.

La categoría T se define de la siguiente manera:

- Tx: no se puede evaluar
- T0: no hay evidencia de tumor primario en la pared esofágica
- Tis: displasia de alto grado o células neoplásicas a nivel de la membrana basal
- T1: el tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
 - T1a: se limita a la lámina propia o muscular de la mucosa
 - T1b: invade la submucosa
- T2: el tumor invade la muscular propia
- T3: el tumor invade la adventicia
- T4: el tumor invade estructuras vecinas

- T4a: invade pleura, pericardio, vena ázigos, diafragma o peritoneo
- T4b: invade otras estructuras como aorta, vértebras o tráquea

La categoría (N) se define como:

- Nx: no se puede evaluar
- N0: no hay afectación ganglionar
- N1: metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
- N2: metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
- N3: metástasis en 7 ganglios linfáticos regionales o más

La categoría (M) se define como:

- M0: no evidencia de metástasis
- M1: evidencia de enfermedad a distancia

En cuanto al grado de diferenciación tumoral, éste difiere según el tipo histológico. En el adenocarcinoma se define como:

- Gx: no se puede evaluar
- G1: bien diferenciado, >95% del tumor está compuesto por glándulas
- G2: moderadamente diferenciado. Del 50-95% del tumor muestra glándulas
- G3: pobremente diferenciado. Tumor compuesto por nidos y láminas de células con <50% de tumor con formación de glándulas

En el carcinoma escamoso se define como:

- Gx: no se puede evaluar
- G1: bien diferenciado. Queratinización prominente con formación de perlas y un componente menor de tipo basal no queratinizante. Las células tumorales están dispuestas en láminas y el recuento de mitosis es bajo
- G2: moderadamente diferenciado. Los hallazgos histológicos son variables, desde lesiones paraqueratósicas a lesiones poco queratinizantes. La formación de perlas está ausente
- G3: pobremente diferenciado. Células basales con formación de nidos grandes y pequeños con necrosis

La localización en el carcinoma escamoso también se tiene en cuenta en el estadiaje:

- Lx: no se puede evaluar
- Superior: esófago cervical hasta el borde superior de la vena ázigos
- Medio: desde el borde de la vena ázigos hasta el borde inferior de la vena pulmonar inferior
- Inferior: del borde inferior de la vena pulmonar inferior hasta el estómago, incluyendo la UEG

A diferencia de las ediciones anteriores, se proponen 3 categorías, clínica (cTNM), patológica (pTNM) y postneoadyuvancia (ypTNM) (46).

El estadiaje cTNM (**Figura 7**) es aquel realizado tras completar el estudio de extensión. Su importancia recae en el hecho de que la decisión terapéutica se toma en base a dicho estadiaje clínico, por lo que es importante la mayor correlación posible con el verdadero estadiaje. Como limitación tiene la resolución y definición de las pruebas diagnósticas.

cStage group	cT	cN	cM	Adenocarcinoma			
Squamous cell carcinoma				0	Tis	N0	M0
0	Tis	N0	M0	I	T1	N0	M0
I	T1	N0-1	M0	IIA	T1	N1	M0
II	T2	N0-1	M0	IIB	T2	N0	M0
	T3	N0	M0		III	T2	N1
III	T3	N1	M0	IVA	T3-4a	N0-1	M0
	T1-3	N2	M0		T1-4a	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0	IVB	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0		T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1		T1-4	N0-3	M1

Figura 7: Estadiaje cTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC. Imagen obtenida de Rice *et al.* (46)

El estadiaje patológico (pTNM) se realiza en aquellos tumores sin tratamiento neoadyuvante que han sido sometidos a cirugía resectiva (**Figura 8**) y el estadiaje post-neoadyuvancia (ypTNM) se realiza en aquellos tumores sometidos a tratamiento neoadyuvante y posterior cirugía (**Figura 9**).

pStage group	pT	pN	pM	pGrade	pLocation	pStage group	pT	pN	pM	pGrade
Squamous cell carcinoma						Adenocarcinoma				
0	Tis	N0	M0	N/A	Any	0	Tis	N0	M0	N/A
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Any	IA	T1a	N0	M0	G1, X
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Any	IB	T1a	N0	M0	G2
	T1	N0	M0	G2-3	Any		T1b	N0	M0	G1-2, X
	T2	N0	M0	G1	Any		IC	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0	G2-3, X	Any	T2		N0	M0	G1-2
IIB	T3	N0	M0	G1	Upper/middle	IIB	T2	N0	M0	G3, X
	T3	N0	M0	G2-3	Upper/middle		T1	N1	M0	Any
	T3	N0	M0	X	Any		T3	N0	M0	Any
IIIA	T1	N1	M0	Any	Any	IIIA	T1	N2	M0	Any
	T2	N1	M0	Any	Any		T2	N1	M0	Any
IIIB	T4a	N0-1	M0	Any	Any	IIIB	T4a	N0-1	M0	Any
	T3	N1	M0	Any	Any		T3	N1	M0	Any
	T2-3	N2	M0	Any	Any		T2-3	N2	M0	Any
IVA	T4a	N2	M0	Any	Any	IVA	T4a	N2	M0	Any
	T4b	N0-2	M0	Any	Any		T4b	N0-2	M0	Any
	T1-4	N3	M0	Any	Any		T1-4	N3	M0	Any
IVB	T1-4	N0-3	M1	Any	Any	T1-4	N0-3	M1	Any	Any

Figura 8: Estadaje pTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC. Imagen obtenida de Rice *et al.* (46)

ypStage group	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a	N1-2, X	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Figura 9: Estadaje ypTNM de la 8ª edición de las guías de la AJCC. Imagen obtenida de Rice *et al.* (46)

El número de ganglios mínimo resecado para obtener resultados óptimos tras cirugía sigue siendo objeto de debate y difiere según el estadiaje T, sin embargo en la 8ª edición se considera óptima aquella linfadenectomía que contiene al menos de 12-23 ganglios (46,58,59). En esta edición se redefinen las estaciones ganglionares regionales del cáncer de esófago (46) (Figura 10).

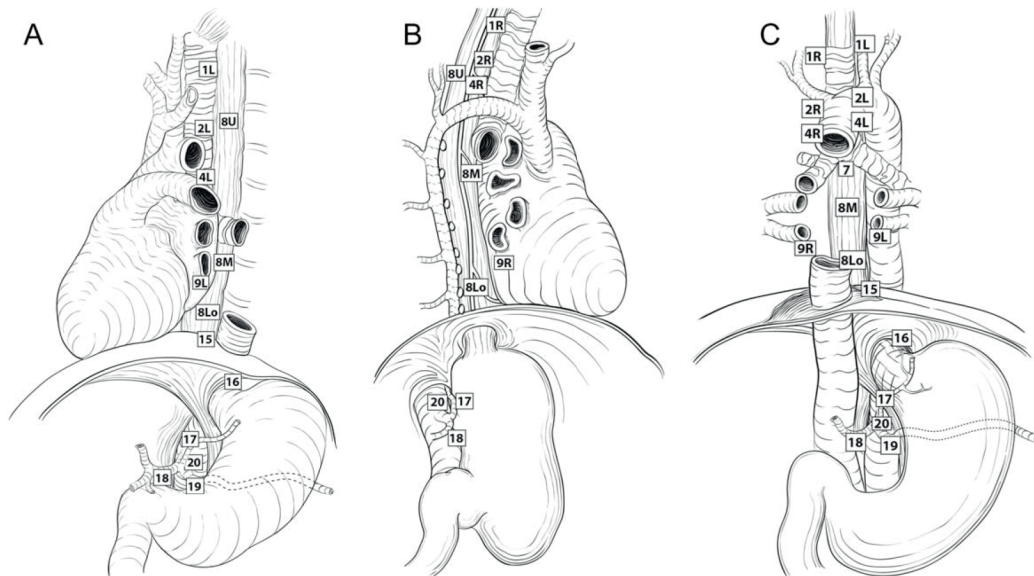


Figura 10: Estaciones ganglionares en el cáncer de esófago. La imagen A corresponde a una visión lateral izquierda, la B lateral derecha y la C anterior. Los grupos ganglionares se definen como R o L según se encuentren a la derecha o izquierda respectivamente. Imagen obtenida de Rice et al (46). Paratraqueales supraclaviculares (Grupo 1), Paratraqueales altos (Grupo 2), Paratraqueales bajos (Grupo 4), Subcarinales (Grupo 7), Paraesofágicos medios torácicos (Grupo 8M), Paraesofágicos torácicos inferiores (Grupo 8Lo), Ligamento pulmonar (Grupo 9), Diafragmáticos (Grupo 15), Paracardiales (Grupo 16), Arteria gástrica izquierda (Grupo 17), Arteria hepática común (Grupo 18), Arteria esplénica (Grupo 19), Tronco celíaco (Grupo 20).

7. Tratamiento

Aunque se trata de una enfermedad de mal pronóstico, en las últimas décadas se han producido mejoras en el manejo del cáncer de esófago.

La piedra angular del tratamiento curativo es la cirugía resectiva con linfadenectomía, asociando en ocasiones tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) o quimioradioterapia (QTRDT) con intención de mejorar los resultados oncológicos (60).

Es fundamental el manejo multidisciplinar de la enfermedad. Para ello, en los centros de referencia para el manejo del cáncer de esófago y con el fin de ofrecer el tratamiento óptimo, cada caso debe evaluarse en comités multidisciplinares que incluyan cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, digestólogos,

radiólogos y anatomopatólogos. Según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el tratamiento multimodal es efectivo para el cáncer de esófago localmente avanzado (61). El tratamiento con QT sistémica paliativa y sintomático se reservan para aquellos pacientes con neoplasia de esófago diseminada al diagnóstico (61). La decisión terapéutica se debe basar en el correcto estadiaje de la enfermedad, localización e histología tumoral (61).

A. Tratamiento del cáncer de esófago en estado inicial

En estadios iniciales destaca el papel principal de la endoscopia. Esta técnica permite la resección y erradicación de tumores en estadios pTis, pT1a y algunos pT1b, al igual que del tejido preneoplásico en el EB (61).

El tratamiento endoscópico se considera de elección en Tis y T1a menores o igual a 2 cm y con histología de bien o moderadamente diferenciados, debido al bajo riesgo de invasión ganglionar y recidiva local o a distancia (1,46). Se estima que el riesgo de afectación ganglionar gira entorno al 0% en tumores pT1a mientras que en tumores pT1b este riesgo asciende al 21% en tumores pT1b SM1 (afectación proximal de la submucosa), al 36% en pT1b SM2 (afectación dos tercios submucosa) y hasta el 50% en pT1b SM3 (afectación de toda la submucosa) (62), motivo por el cual, la indicación de resección endoscópica en los pT1b debe ser individualizada (Figura 11).

La resección endoscópica será curativa en aquellas lesiones bien o moderadamente diferenciadas pT1a o pT1b sin invasión ganglionar ni linfovascular (63).

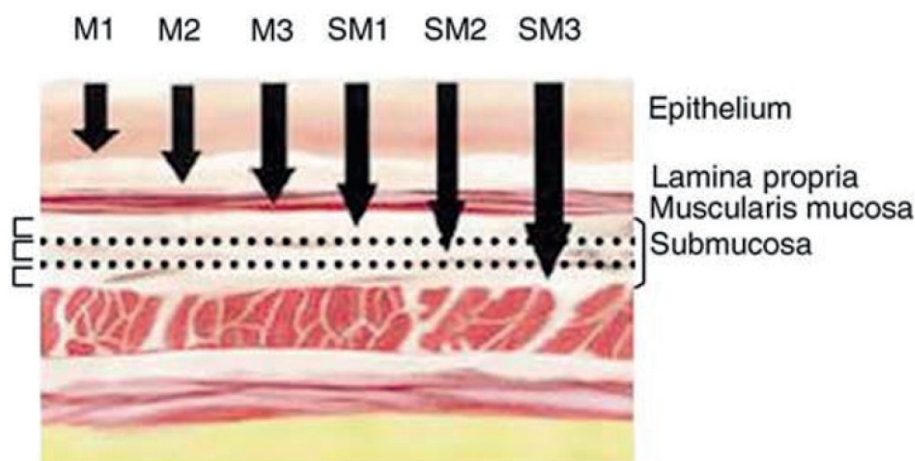


Figura 11: Subclasificación de las lesiones esofágicas superficiales de acuerdo con la profundidad de invasión. M1 corresponde a tumores intraepiteliales; M2 tumores que invaden la lámina propia; M3 tumores que contactan o invaden la muscular de la mucosa; SM1 tumores que invaden el tercio proximal de la submucosa; SM2 el que invade los dos tercios proximales y SM3 todo el espesor de la submucosa. Imagen obtenida de Eguchi *et al.* (64)

B. Tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado

I. Cirugía

La cirugía es el tratamiento óptimo para el cáncer de esófago localmente avanzado. Para ello se deben cumplir criterios de operabilidad y reseabilidad.

En el cáncer de esófago la operabilidad se define en base a la edad y comorbilidades del paciente (1,61). Por otra parte, la reseabilidad se basa en criterios anatómicos y oncológicos por los que sea posible realizar una cirugía radical R0 (sin enfermedad microscópica residual) (1,61).

La elección de la técnica quirúrgica más adecuada debe individualizarse y viene determinada principalmente por la localización tumoral. En Occidente, las 3 técnicas más realizadas son la esofagectomía transhiatal descrita por Orringer (65), la esofagectomía en 2 campos de Ivor-Lewis (66) y la esofagectomía en 3 campos o procedimiento de Mc.Keown (67).

La esofagectomía transhiatal fue descrita inicialmente para el tratamiento quirúrgico de lesiones benignas o malignas tanto a nivel torácico como esófago distal (65). El principal objetivo de esta técnica es evitar el daño ocasionado por la toracotomía y evitar posibles fugas anastomóticas intratorácicas (65). Consta de dos fases, una primera (abdominal) donde se realiza una movilización del estómago y realización de una gastroplastia respetando la vascularización de los vasos gastroepiploicos derechos, junto con resección del tejido linfograso del tronco celíaco. Además se diseca el hiato esofágico y se moviliza el esófago distal y medio y el tejido periesofágico inferior. En la segunda fase (cervical) se realiza una cervicotomía lateral izquierda para abordar el esófago a dicho nivel y finalizar la liberación completa del esófago a través del hiato esofágico diafragmático y del estrecho torácico al mismo tiempo (**Figura 12**). Se procede a la sección del esófago a nivel cervical y movilización de la pieza al abdomen. Posteriormente la gastroplastia asciende por mediastino posterior para su anastomosis con el esófago cervical. Entre las complicaciones de esta técnica destacan la apertura de una o ambas pleuras, el sangrado intratorácico, la lesión traqueal, lesión de los nervios recurrentes y el quilotórax. La principal limitación oncológica es que no permite realizar una linfadenectomía torácica estándar o extendida (68).

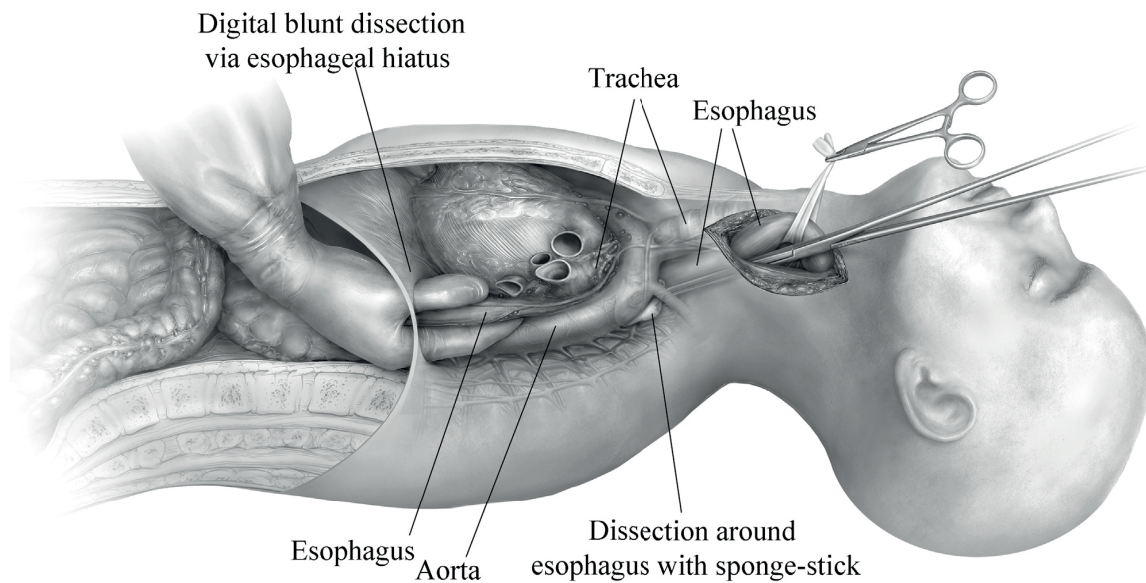


Figura 12: Esofagectomía transhiatal descrita por Orringer. La disección del esófago distal y medio se realiza a través del hiato diafragmático. La disección del esófago cervical y superior se realiza a través de una cervicotomía. Imagen extraída de Reddy (69).

La técnica presentada por Ivor-Lewis en 1946 (70), fue descrita para lesiones localizadas a nivel de esófago medio y distal. Inicialmente por vía abdominal se realiza la movilización gástrica y realización de la gastroplastia respetando la vascularización a través de los vasos gastroepiploicos derechos, junto con la disección del esófago distal vía transhiatal. Posteriormente y mediante toracotomía derecha, se accede al esófago torácico tras retracción del pulmón. Se incide la pleura mediastínica con sección posterior del cayado de la vena ázigos. A continuación, se disecciona el esófago y el tejido periesofágico hasta el hiato diafragmático. Tras la liberación completa del esófago se asciende la plastia gástrica a través del hiato y se realiza la nueva anastomosis esófagogástrica intratorácica (**Figura 13**).

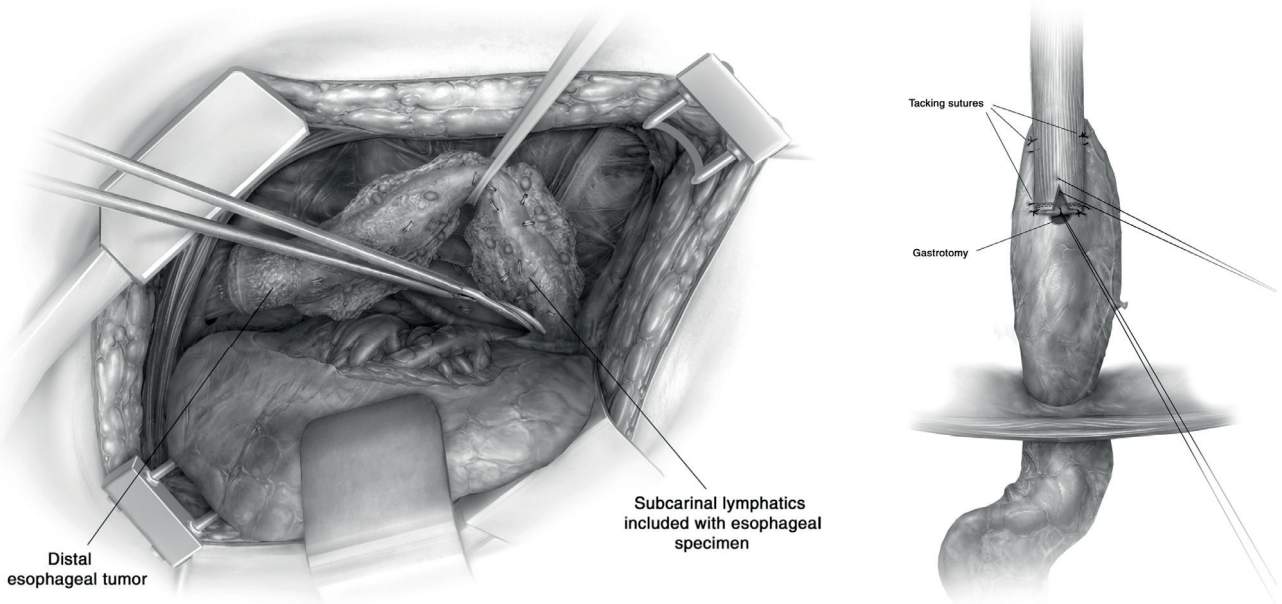


Figura 13: Esofagectomía transtorácica descrita por Ivor-Lewis. Izquierda: imagen de la disección del esófago torácico a través de una toracotomía tras retracción del pulmón. Derecha: imagen de una anastomosis esofagogástrica intratorácica manual. Imagen extraída de Reed (66).

La técnica descrita por Mc.Keown (67) consta de tres campos y está indicada principalmente para neoplasias de esófago superior y medio. En el primer tiempo se aborda el tórax derecho para la disección del esófago torácico y tejido linfograso periesofágico. Se disecciona todo el esófago, desde el estrecho torácico hasta el diafragma. Durante el tiempo abdominal se realiza movilización gástrica, liberación del esófago distal y realización de una gastroplastia vascularizada por los vasos gastroepiploicos derechos. En el tercer tiempo se realiza una cervicotomía lateral izquierda y se disecciona el esófago cervical hasta el estrecho torácico. Para finalizar, desde el abdomen, se asciende la plastia por el mediastino posterior hasta el cuello, donde se secciona la pieza y se realiza la anastomosis esofagogástrica.

1.1. Abordaje clásico *versus* abordaje mínimamente invasivo

Las tres técnicas quirúrgicas fueron descritas y realizadas inicialmente mediante abordaje abierto. En los últimos años, el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva (**Figura 14**) ha conseguido disminuir las complicaciones relacionadas con la laparotomía y toracotomía, la estancia hospitalaria y las complicaciones respiratorias, presentando resultados oncológicos comparables y tasas similares de fuga anastomótica o número de ganglios resecaos (71–74). Diferentes estudios han demostrado que la esofagectomía mínimamente invasiva (MIE) presenta mayor tiempo quirúrgico pero menor pérdida de sangre intraoperatoria (71,72).

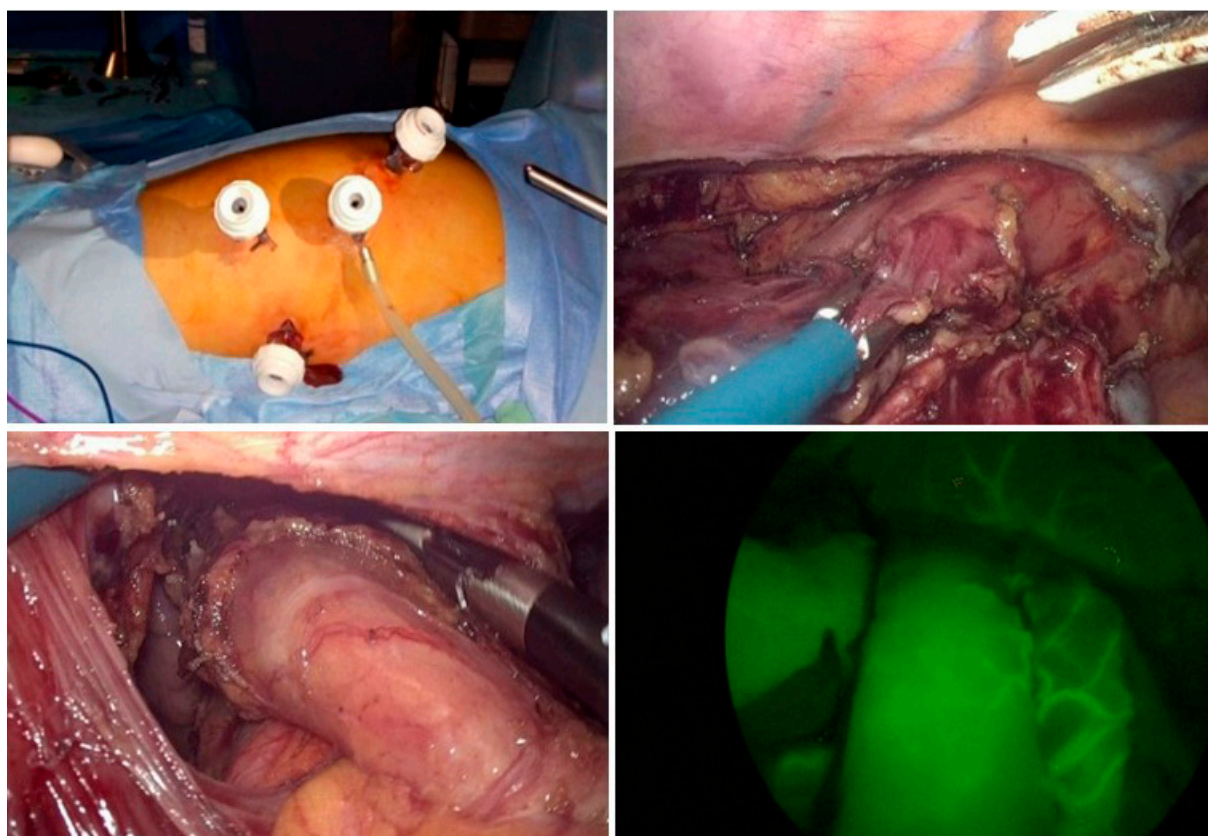


Figura 14: Esofagectomía transtorácica MIE. Izquierda-arriba: colocación de trócares en tiempo torácico. Derecha-arriba: disección del esófago torácico tras sección cayado ázigos. Izquierda-abajo: disección del esófago distal en el tiempo abdominal. Derecha-abajo: comprobación de la vascularización de la plastia gástrica con verde indocianina. Fotogramas obtenidos de esofagectomía realizada en el H.U.Donostia.

1.2. Abordaje transhiatal *versus* abordaje transtorácico

La elección de la vía transhiatal *versus* transtorácica en el tratamiento quirúrgico del carcinoma esofágico sigue siendo objeto de debate.

El abordaje transtorácico permite la disección linfática exhaustiva con mayor obtención de ganglios a coste del aumento en la morbilidad respiratoria, tiempo quirúrgico y pérdida sanguínea intraoperatoria (75,76). Presenta por otro lado, menor tasa de fuga o estenosis de la anastomosis y de parálisis recurrente (76). Oncológicamente se han reportado tasas de supervivencia similares con ambos abordajes (77,78) por lo que en la actualidad no existe evidencia para demostrar la superioridad de un abordaje sobre otro. La elección del mismo dependerá de la experiencia y preferencia de cada centro y cirujano teniendo en cuenta las características del paciente y neoplasia a tratar.

I.3. Extensión de la linfadenectomía

El 60% de los pacientes con tumor de esófago resecable tiene ganglios locorreionales positivos (1). La extensión de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago no está claramente definida como hemos mencionado anteriormente. Factores como el tratamiento neoadyuvante con QT o QTRDT pueden alterar el número de ganglios linfáticos obtenido hasta dificultar la posibilidad de realizar una linfadenectomía óptima (79–81).

La AJCC en su 8ª edición considera óptima aquella linfadenectomía que contiene al menos de 12-23 ganglios (46,58,59), con un mínimo de 10 ganglios resecaados en los tumores pT1, 20 para los pT2 y ≤ 30 en los pT3 (46). Es conocido que el número de ganglios examinados se relaciona con la SG (82), aunque la extensión de la linfadenectomía se relaciona con la morbilidad, por lo que persiste la duda sobre el límite de la disección ganglionar.

La International Society for Diseases of Esophagus (ISDE) describe 4 tipos de linfadenectomía: estándar, extendida, total y 3 campos (83,84) (Figura 15).

La linfadenectomía estándar es la más limitada y consta de una linfadenectomía en 2 campos, abdominal y mediastínica. La linfadenectomía abdominal incluye los ganglios paracardiales derechos, izquierdos, arteria gástrica izquierda, tronco celíaco y arteria hepática común. La linfadenectomía mediastínica incluye los ganglios paraesofágicos altos, medios, bajos, infracarinales y supradiafragmáticos.

La linfadenectomía ampliada o extendida también es una linfadenectomía en 2 campos e incluye los territorios ganglionares de la linfadenectomía estándar más los ganglios paratraqueales derechos y traqueo-bronquiales derechos.

La linfadenectomía total, también en 2 campos, incluye los territorios de la linfadenectomía extendida más los paratraqueales izquierdos.

Por último, la linfadenectomía en 3 campos incluye los territorios de la extendida más linfadenectomía de los ganglios cervicales profundos, parayugulares y paratraqueales, mediante la realización de una cervicotomía lateral bilateral.

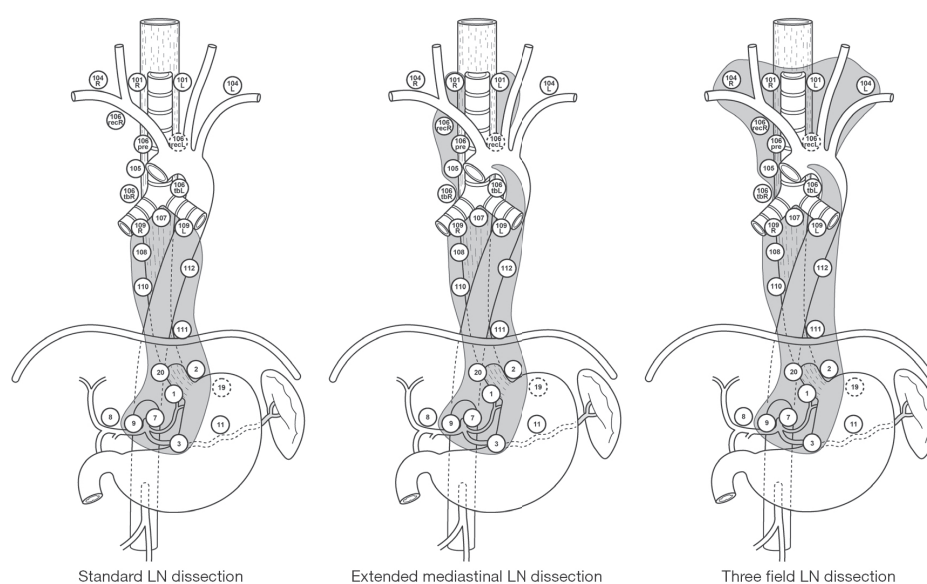


Figura 15: Tipos de linfadenectomía descritos por la ISDE. Izquierda linfadenectomía estándar, centro linfadenectomía extendida y derecha linfadenectomía en 3 campos. Imagen obtenida de Matsuda *et al.* (84)

El tipo de linfadenectomía realizada dependerá también de la técnica quirúrgica empleada. Así, la vía transhiatal únicamente permite realizar linfadenectomía abdominal y acceder a los ganglios paraesofágicos inferiores. Esta linfadenectomía es inferior a la estándar y por ello, algunos autores consideran, en términos oncológicos, la esofaguectomía transtorácica el pilar del tratamiento quirúrgico (85).

La linfadenectomía extendida permite mejorar el estadiaje tumoral al aumentar el número de ganglios resecaos y presenta mejores tasas de SG y libre de enfermedad que la linfadenectomía estándar. Sin embargo, la linfadenectomía extendida presenta mayor morbilidad, sobre todo relacionada con complicaciones pulmonares y necesidad de transfusión (86).

La linfadenectomía en 3 campos es realizada principalmente por grupos orientales. Su beneficio en la supervivencia es motivo de estudio en la actualidad, existiendo literatura que muestra resultados superiores cuando se realiza en el carcinoma escamoso localizado en esófago proximal y medio (87); sin embargo, otros estudios recientes concluyen que el beneficio en la supervivencia es limitado (88). Además, su papel en el tratamiento del adenocarcinoma todavía no está claro, por lo que hoy en día debe considerarse en tumores de tercio superior o tumores con afectación ganglionar cervical previo al tratamiento neoadyuvante (85).

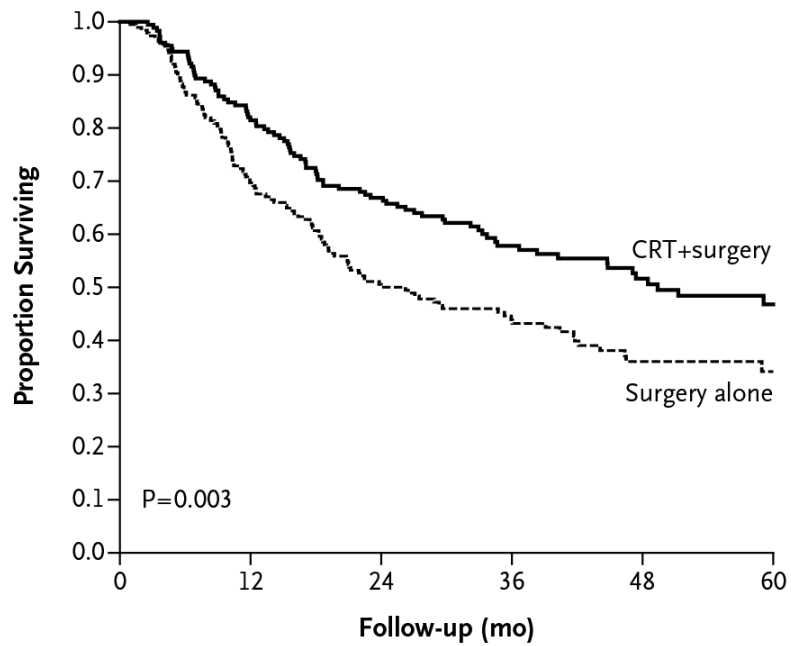
II. Tratamiento multimodal

Como hemos mencionado, la resección completa del tumor es el pilar principal del tratamiento oncológico pero además se han desarrollado tratamientos complementarios con intención de mejorar los resultados oncológicos y las tasas de resecabilidad.

II.1 Tratamiento neoadyuvante

La cirugía como tratamiento único presenta tasas de resección incompleta (R1) de hasta el 25% lo que conlleva peores tasas de supervivencia (89). El estudio CROSS (ChemoRadiotherapy for Oesophagus cancer followed Surgery Study) (90) ha demostrado que el tratamiento neoadyuvante con QTRDT (Carboplatino + Paclitaxel + RDT concomitante a 41.4 Gy) seguido de cirugía en el carcinoma escamoso y adenocarcinoma de esófago (T1N1 / T2-3N0-1) mejora la SG y el porcentaje de cirugía R0 respecto a la cirugía sola (Figura 16), por lo que en la actualidad se considera el tratamiento óptimo para el cáncer de esófago localmente avanzado y potencialmente resecable (91,92).

A Survival According to Treatment Group



No. at Risk

CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45

Figura 16: Curvas de supervivencia según el tratamiento recibido en estudio CROSS. Se observa una mayor supervivencia del grupo tratado con QTRDT y cirugía respecto al grupo que recibe cirugía sola. Imagen obtenida de Van Hagen *et al.* (90)

En estadios más precoces, el beneficio de la terapia trimodal (QTRDT y cirugía) no está claro por lo que en muchos centros se suele realizar cirugía directa. El estudio de Mariette *et al.* (93) publicado en 2014, compara el tratamiento con QTRDT neoadyuvante (Cisplatino y Fluorouracilo + 45 Gy RT) y cirugía *versus* cirugía sola en estadios precoces. En cuanto a resultados postoperatorios, no se observaron diferencias en número de cirugías R0 (93.8% en la terapia trimodal *versus* 92.1% en cirugía sola) ni morbilidad postoperatoria (55.6% *versus* 52.8%), aunque la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue superior en el grupo sometido a QTRDT neoadyuvante (11.1% *versus* 3.4% en el grupo de cirugía sola). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG fueron similares entre ambos grupos, concluyendo que la QTRDT neoadyuvante en estadios precoces no aporta beneficios oncológicos, no recomendando su uso.

II.2 Tratamiento adyuvante

La administración de tratamiento adyuvante se plantea en aquellos casos con enfermedad locorregional, clínicamente estadificados como T1-T2 N0 y que tras la resección quirúrgica presentan en el estudio anatómopatológico estadios más avanzados.

Los resultados obtenidos en el estudio aleatorizado de Mac Donald (94) acerca del tratamiento del cáncer gástrico, donde se comparó el tratamiento adyuvante con QTRDT *versus* observación tras cirugía gástrica, mostraron mayor SG en los pacientes con tratamiento adyuvante, por lo que se realizaron estudios similares en cáncer esofágico. Un estudio publicado por Adelstein *et al.* demostró una SG media de 53 meses y supervivencia a 5 años del 41% en pacientes sometidos a esofagectomía por neoplasia con estadio histológico T3-T4 o N1 con posterior tratamiento adyuvante con QTRDT (95). Los resultados de un metanálisis posterior confirmaron las ventajas del tratamiento adyuvante tras la cirugía del cáncer de esófago frente a otras alternativas terapéuticas (92). Así, en la actualidad encontramos en las recomendaciones de las guías de la NCCN (61) que el tratamiento adyuvante estaría indicado en el carcinoma escamoso, tras resección R1 o R2 y en el adenocarcinoma en aquellos pacientes sometidos a cirugía R0 con estadios patológicos T3 o T4, con afectación ganglionar o sin ella. También se recomienda en aquellos pacientes con adenocarcinoma T2N0 que presentan elevado riesgo de recidiva por ser tumores pobremente diferenciados, con afectación linfovascular y/o perineural y en aquellos pacientes menores de 50 años.

Destacar que en el último año se ha aprobado por la FDA el empleo de Nivolumab, un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) de los linfocitos T, como tratamiento adyuvante en cáncer esofágico y de UEG. En aquellos pacientes con enfermedad patológica residual tras QTRDT neoadyuvante, el uso de Nivolumab ha demostrado un aumento en la SLE comparado con el grupo placebo (96).

III. Quimioradioterapia radical

La QTRDT radical está indicada en aquellos pacientes con neoplasia esofágica localmente avanzada que no son candidatos a cirugía bien por comorbilidades o bien por localización tumoral. Aquellos pacientes no susceptibles a recibir o soportar el tratamiento con QTRDT radical, la RDT paliativa o el tratamiento de soporte se consideran los tratamientos de elección (61).

Los efectos beneficiosos de la QTRDT se demostraron en el estudio RTOG 85-01 (97). El estudio demostró mejor SG en el grupo de tratamiento combinado, independientemente de la histología tumoral y además menor tasa de recidiva a distancia, probablemente por el efecto del tratamiento con QT (Figura 17). Posteriormente otro estudio confirmó la eficacia y seguridad del esquema con QTRDT a dosis de 50 Gy, estableciéndose como tratamiento de elección para aquellos pacientes no candidatos a cirugía (98).

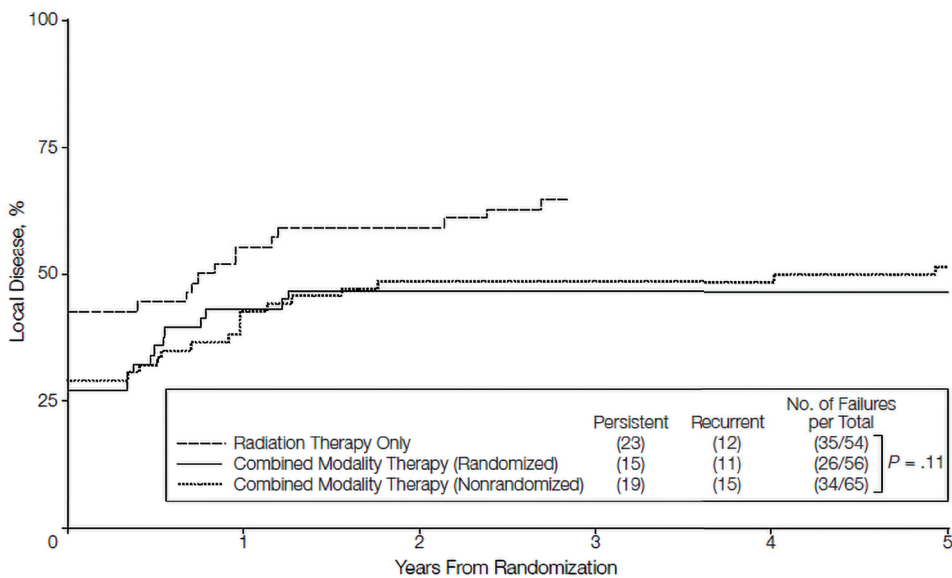


Figura 17: Porcentaje de pacientes que desarrollan enfermedad local según grupo de tratamiento en estudio RTOG 85-01. Los pacientes tratados con radioterapia sola presentan tasas superiores de recidiva que el grupo tratado con QTRDT. Imagen obtenida de Cooper *et al.* (97)

El estudio PRODIGES/ACCORD17 (99) demostró que no existen diferencias significativas en SG y SLE entre los esquemas quimioterápicos del grupo RTOG (Cisplatino + 5 Fluorouracilo) *versus* FOLFOX (Ácido folínico + Leucovorina + Oxaliplatino), por lo que en la actualidad el estándar de tratamiento sigue siendo el esquema propuesto por el grupo RTOG, mientras que el régimen con FOLFOX se prefiere en pacientes más frágiles, debido al perfil de alta toxicidad que presenta el Cisplatino. Otro esquema empleado en pacientes frágiles y con comorbilidad cardiovascular y pulmonar es el esquema con Carboplatino y Paclitaxel. Este esquema presenta resultados comparables a Cisplatino + 5 Fluorouracilo en SG y SLE, con menor toxicidad y efectos adversos grado III/IV además de una mayor tasa de cumplimiento terapéutico (100).

C. Tratamiento del cáncer de esófago avanzado

I. Tratamiento quimioterápico paliativo

Las guías NCCN recomiendan el tratamiento con intención paliativa en aquellos pacientes con cáncer de esófago avanzado no resecable no candidatos a tratamiento radical, cáncer metastásico y cáncer recidivado. Se recomiendan esquemas de dos o tres fármacos quimioterápicos en base al estado funcional y comorbilidades del paciente. Los esquemas recomendados en primera línea son las Fluoropirimidinas (Fluorouracilo/Capecitabina) + Oxaliplatino o Fluoropirimidinas (Fluorouracilo/Capecitabina) + Cisplatino. En caso de progresión con los fármacos de primera línea, deben considerarse terapias de segunda línea basadas principalmente en agentes como Irinotecán y Taxanos (61).

II. Tratamiento con terapias dirigidas

HER-2/neu es un gen de la familia de receptores EGF que desempeña un papel en la regulación del crecimiento celular y su activación y amplificación se han descrito en el cáncer de esófago, hasta en el 26% de los adenocarcinomas y el 4% de carcinomas escamosos (101,102). En ambos casos los tumores que lo sobreexpresan son de mayor agresividad y peor pronóstico (1,61). En el adenocarcinoma HER2+, el empleo de Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de membrana HER2 que inhibe la proliferación de células que lo sobreexpresan, asociado al tratamiento quimioterápico mejora la supervivencia (61).

Recientemente, Nivolumab también se ha administrado en pacientes con carcinoma escamoso irreseccable, recidivado o metastásico con mejores resultados en SG respecto a la QT sola (103).

III. Tratamiento endoscópico paliativo

La endoscopia en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago se ha empleado principalmente para tratar estenosis con el fin de preservar una permeabilidad esofágica adecuada, las posibles complicaciones como la fístula traqueoesofágica y los problemas nutricionales. También se ha empleado para la ablación química y otras terapias locales.

La estenosis esofágica puede tratarse mediante dilatación neumática, cuyo efecto paliativo suele ser temporal, con altas tasas de reestenosis y disfagia. En la mayoría de ocasiones requiere dilataciones seriadas, aumentando el riesgo de complicaciones principalmente la perforación (104). Actualmente las guías de la ESGE recomiendan el uso de *stents* autoexpandibles metálicos parcial o totalmente recubiertos, para el tratamiento de las estenosis ya que obtienen un efecto más duradero (105). Entre las complicaciones de su colocación destacan el dolor torácico, la perforación, migración, sangrado, crecimiento tumoral intraluminal y formación de fístulas. Los *stents* también se han empleado en el cierre de fístulas traqueoesofágicas producidas por el crecimiento tumoral o bien tras radioterapia, permitiendo sellar la luz esofágica y evitando el paso de contenido digestivo a la vía aérea, con tasas de éxito de hasta el 86% (106).

Otras terapias endoscópicas utilizadas para el tratamiento paliativo del cáncer esofágico son las terapias destructivas. Entre ellas destaca la terapia con láser, que permite la destrucción térmica del tejido tumoral, habitualmente empleando el láser NdYAG y con tasas de éxito de hasta el 70-80% (107). Otro tipo de terapia destructiva es la coagulación con Argón, que permite la ablación por electrocauterio de alta frecuencia, empleándose también para el cese de hemorragias tumorales (107). Destacar también la terapia fotodinámica que consigue la destrucción fotoquímica del tejido tumoral (107).

Por último, la endoscopia también se ha empleado para la colocación de accesos nutricionales, desde la SNGY hasta gastrostomías percutáneas (107).

D. Complicaciones asociadas al tratamiento

I. Complicaciones asociadas a la cirugía

Las complicaciones asociadas a la cirugía, además de aumentar la estancia media hospitalaria, los costes y el uso de recursos, tienen impacto negativo en la supervivencia y calidad de vida postoperatoria (108). Actúan como factor independiente de mal pronóstico tras la resección esofágica, con tasas de SG a 5 años y tasas de supervivencia específicas de la enfermedad inferiores a aquellos pacientes que no las presentan (109). La falta de estandarización en su definición ha mostrado en la literatura tasas de incidencia inferiores a la realidad. Por ello en 2015 se publicó un consenso de estandarización y definición de las complicaciones asociadas a la resección esofágica, con el fin de homogeneizar la recogida de datos y poder realizar estudios comparativos en el futuro (110).

I.1 Complicaciones mayores

Respiratorias

Son las complicaciones mayores más frecuentes, derivadas del impacto que tiene la cirugía en la pared torácica, diafragma y pared abdominal y son responsables del 50-65% de la mortalidad asociada a la cirugía. Se definen dentro de este grupo la neumonía, el derrame pleural que requiere drenaje, el neumotórax que requiere tratamiento, atelectasia que requiere broncoscopia, insuficiencia respiratoria que requiere reintubación, síndrome de distress respiratorio agudo, broncoaspiración, lesión traqueobronquial y la fuga aérea postoperatoria de más de 10 días.

Aquellos pacientes que desarrollan una neumonía postoperatoria presentan un riesgo de mortalidad 6 veces superior a los que no la desarrollan (110). Entre las variables que influyen en su aparición destacan factores preoperatorios y perioperatorios. Entre los preoperatorios cabe señalar aquellos asociados al paciente como IMC bajo, enfermedades respiratorias previas, consumo de tabaco y un volumen espiratorio forzado bajo. El tratamiento neoadyuvante con QTRDT, sin embargo, no aumenta el riesgo de complicaciones pulmonares (108). Entre los perioperatorios destacan la vía de abordaje quirúrgico, el tiempo de colapso pulmonar, la administración de volumen y la inestabilidad cardiorespiratoria intraoperatoria (1). Disminuyen la aparición de complicaciones respiratorias los abordajes mínimamente invasivos, el abordaje transhiatal, la anestesia regional epidural, la restricción transfusional y el diagnóstico precoz de lesión recurrencial, ya que ésta aumenta el riesgo de broncoaspiración (110).

Quilotórax

Es una complicación poco frecuente pero que puede ser grave, secundaria a la lesión del conducto torácico. Se define como el aumento del débito a través del drenaje torácico, habitualmente entre el tercer y octavo días postoperatorios y asociado al inicio de la ingesta oral. Es significativo cuando se producen más de 2-4 litros al día. El diagnóstico puede confirmarse determinando la presencia de triglicéridos (>100 mg/dL) y quilomicrones en el líquido pleural. Sus principales consecuencias son la inmunosupresión y malnutrición, por lo que tras el diagnóstico debe suspenderse la nutrición enteral y establecerse nutrición parenteral. Cuando el débito persiste superior a 2 litros durante más de 2 días o superior a 1 litro durante más de 5 días deben plantearse tratamientos más agresivos como la embolización o la cirugía con el fin de ligar o sellar la fuga a nivel del conducto torácico (110).

Complicaciones anastomóticas y de la plastia

La tasa de fuga anastomótica reportada en la literatura presenta gran variabilidad, que oscila entre el 3.5-21% debido sobre todo a la falta de estandarización y definición de los criterios para su diagnóstico (1,108,111) y la mortalidad asociada a la fuga anastomótica oscila entre 0-35% (108,112). La repercusión que tenga la complicación anastomótica dependerá no solo de su grado o severidad, sino también de su localización y del tiempo transcurrido hasta su diagnóstico. La aparición de la misma depende, entre otros factores, de la experiencia del cirujano, siendo menor en centros con alto volumen y de la localización de la misma, siendo mayor a nivel cervical (111). En la **Figura 18** se muestra una imagen de fuga anastomótica a nivel torácico tras esofagectomía Ivor-Lewis.



Figura 18: Imagen en EGD de fuga anastomótica. La flecha señala la extravasación de contraste a mediastino de una anastomosis esofagogástrica latero-lateral semimecánica. Imagen obtenida del H.U.Donostia.

La isquemia de la plastia presenta una incidencia de entre el 1-2% y es un factor predisponente de fuga. El preacondicionamiento de la plastia gástrica mediante embolización de parte de su vascularización es una técnica segura, con resultados prometedores a nivel experimental. En humanos, los estudios publicados no parecen disminuir la tasa de dehiscencia anastomótica aunque sí podría modificar su severidad (113–115).

Se han descrito múltiples tratamientos para este tipo de complicaciones como el manejo conservador, las terapias endoscópicas, el empleo de *stents* y la reintervención quirúrgica. El empleo de uno u otro dependerá sobre todo de la severidad del cuadro séptico, la localización del defecto y el tamaño del mismo (108).

I.2. Complicaciones menores

Fibrilación auricular

Es una de las más frecuentes, presentándose hasta en el 20% de los pacientes tras esofagectomía en algunas series (116–118). Habitualmente se relaciona con la aparición de otras complicaciones mayores como la fuga anastomótica o complicaciones respiratorias, de ahí su importancia cuando aparece ya que se asocia a un incremento de la mortalidad perioperatoria (108).

Lesión del nervio recurrente

Puede producirse a nivel torácico y/o cervical. Aparece hasta en el 2-20% de las esofagectomías, principalmente en pacientes sometidos a cirugía en 3 campos y con linfadenectomía cervical. La lesión del nervio puede aparecer tras la exéresis de grandes masas, linfadenectomías extensas o la retracción directa del nervio a nivel cervical. Hasta en el 40% de los casos, la disfonía postoperatoria se resuelve espontáneamente. El diagnóstico precoz de lesión recurrente es importante debido al riesgo aumentado de complicaciones pulmonares y respiratorias que pueden desarrollar estos pacientes (108).

II. Complicaciones asociadas al tratamiento adyuvante

Los efectos adversos del tratamiento adyuvante se definen según la terminología publicada por el National Cancer Institute (NCI) y el National Institute of Health (NIH) conocida como “Common Terminology Criteria for Adverse Events” CTCAE, también conocida como “Common Toxicity Criteria” o CTC (119). Esta terminología describe la severidad de la toxicidad por órganos en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico. Como efecto adverso se entiende cualquier hallazgo clínico anormal temporal asociado al tratamiento. Dentro de la terminología se definen 12 categorías con 5 grados de severidad: hematológica, cardíaca, gastrointestinal, sistémica, hepatobiliar, renal, pulmonar, del metabolismo y balance hídrico, musculoesquelético, neurológico y psiquiátrico, dolor y por último piel y ojos.

En el tratamiento del cáncer de esófago debemos destacar la toxicidad hematológica asociada al tratamiento neoadyuvante con QTRDT con el esquema CROSS, presente hasta en el 7% de pacientes en grado 3 y en 1% en grado 4, sobre todo en forma de leucopenia. La toxicidad no hematológica, afecta hasta el 13% de los pacientes en forma de astenia y anorexia (90). Se han reportado tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento del 0.5-3.3% a 30 días y del 4-11% a 90 días (120,121). En cuanto al tratamiento adyuvante según

el esquema Mc.Donald se ha descrito toxicidad grado 3 y grado 4 en forma principalmente de leucopenia y mucositis hasta en el 13% de los casos (93).

El tratamiento radioterápico tampoco está exento de complicaciones. Entre los efectos adversos más habituales destacan la esofagitis (grado 2 hasta un 26.3% y grado 3 en 1.6% de los casos) y la neumonitis rádica (grado 2 en 7.4% y grado 3 en 0.5% de los casos) (122).

8. Factores pronósticos asociados al cáncer de esófago

El cáncer de esófago suele tener mal pronóstico, con tasas de SG a 5 años que varían del 8-20% (60) a pesar de las mejoras en el tratamiento sistémico y la técnica quirúrgica durante los últimos años.

Entre los factores pronósticos cabe diferenciar tres grupos, aquellos factores relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el tumor.

A. Factores relacionados con el paciente

I. Sexo

El sexo masculino se ha relacionado con peor pronóstico en el carcinoma escamoso de esófago pero no así en el adenocarcinoma, indicando que el efecto del género en el pronóstico de la enfermedad se relaciona con el tipo histológico (123–126). Estudios en población Oriental de pacientes con carcinoma escamoso sometidos a cirugía, revelan tasas de SG inferiores en hombres que en mujeres (127–129). Una posible explicación es la mayor prevalencia de consumo de tabaco y alcohol en el sexo masculino y el posible efecto hormonal de los estrógenos femeninos a nivel tumoral, inhibiendo la proliferación del carcinoma escamoso (127). Otro estudio Oriental confirma mejor pronóstico en el sexo femenino, con mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante y una tasa de complicaciones postquirúrgicas menor, probablemente debido a la presencia de menor comorbilidad respiratoria en este grupo (130). En pacientes sometidos a radioterapia con intención curativa, el sexo femenino también presenta mejor SG y SLE, con tasas inferiores de recurrencia local y a distancia (123).

II. Performance status

La ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) cuantifica el bienestar de los pacientes oncológicos mediante la escala ECOG o WHO (131). Esta escala valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son los siguientes:

- ECOG 0: Paciente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- ECOG 1: Paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en actividades cotidianas y trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en cama durante

las horas de sueño nocturno.

- ECOG 2: Paciente no capaz de realizar ningún trabajo, con síntomas que le obligan a permanecer en cama durante varias horas además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- ECOG 3: Paciente que necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Precisa ayuda para la mayoría de actividades de la vida diaria como vestirse.
- ECOG 4: Paciente que permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como la higiene, movilización en la cama y alimentación.
- ECOG 5: Fallecido.

Los pacientes con neoplasia esofágica tratados con QTRDT radical que presentan un *performance status* (PS) ECOG 0-1 tienen mejores tasas de respuesta clínica al tratamiento que aquellos con ECOG 2 (46.5% *versus* 9.4%). Presentan también mejores resultados en SG y SLE cuando son ECOG \leq 1 (132). En pacientes sometidos a tratamiento multimodal, el PS es un factor pronóstico independiente, actuando como un indicador acerca de la capacidad para tolerar el tratamiento, más que como indicador de agresividad tumoral (133).

III. Sarcopenia

Debido a la disfagia y al cambio en los hábitos alimentarios se puede producir pérdida de peso importante junto con un estado de malnutrición que pueden llevar a los pacientes a sarcopenia. La sarcopenia es factor independiente de mal pronóstico en los pacientes sometidos a cirugía directa, presentando menor SG y SLE además de presentar mayor número de complicaciones Clavien-Dindo \geq II sobre todo de tipo respiratorio en el postoperatorio (134).

IV. Estatus nutricional

La malnutrición en pacientes afectados de cáncer de esófago está presente hasta en el 60-85% de los casos, pudiendo empeorar el funcionamiento del sistema inmune, el PS, la función muscular, la calidad de vida y la respuesta al tratamiento. La disminución de la ingesta por disfagia, anorexia y caquexia relacionadas con el hipermetabolismo tumoral conducen a este estado de malnutrición, que puede agravarse por los efectos adversos de algunos tratamientos como la RDT en forma de esofagitis y mucositis o las náuseas y vómitos de fármacos quimioterápicos (135,136). Diversos estudios publicados hasta la fecha demuestran que un estatus nutricional pobre previo al tratamiento se asocia a menor SG y SLE en pacientes sometidos a QTRDT radical y en pacientes sometidos a QTRDT neoadyuvante y posterior cirugía (132,135–137). También se ha observado que la malnutrición, no solo preoperatoria, sino durante todo el periodo perioperatorio se asocia a menor SG y SLE, por lo que es importante la evaluación del estado nutricional para poder asegurar un soporte nutricional tanto previo como durante el tratamiento (137).

V. Índice de masa corporal

La obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de padecer adenocarcinoma esofágico, además de asociarse con el desarrollo de otras enfermedades crónicas como patología cardiovascular, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia y otros tipos de cáncer como el de colon, mama y

páncreas. Habitualmente se relaciona con incremento de complicaciones postoperatorias debidas a la baja reserva pulmonar y a las comorbilidades asociadas. A pesar de todo, se aprecia mayor supervivencia tras esofagectomía en los pacientes con sobrepeso respecto a los que presentan IMC bajo, lo que se conoce como la “paradoja de la obesidad” (138). Varios estudios han demostrado que la SG es mayor en pacientes con IMC >30, siendo considerado factor de mal pronóstico independiente la presencia de IMC bajo (126,138).

VI. Síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico en pacientes sometidos a esofagectomía por neoplasia esofágica se considera factor independiente de mal pronóstico en varones, asociado sobre todo a la presencia de dos de sus componentes, la hiperglucemia y la dislipemia (124).

VII. Esófago de Barrett

La presencia de EB se relaciona con mejor pronóstico debido a que los tumores sobre Barrett suelen ser más diferenciados, tienen diámetro menor y son detectados más precozmente que el resto de tumores debido al seguimiento endoscópico que realizan estos pacientes (139,140).

VIII. Historia familiar de cáncer de esófago

Diversos estudios en población oriental demuestran que la presencia de historia familiar de carcinoma escamoso de esófago actúa como factor negativo en cuanto a supervivencia, a pesar de presentar tumores de menor tamaño y con estadios más precoces (141,142).

B. Factores relacionados con el tratamiento

I. Tipo de tratamiento

Los pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa tienen mejor pronóstico que aquellos que no pueden por su comorbilidad (143). De entre los tratamientos, los pacientes sometidos a QTRDT neoadyuvante tienen mejor pronóstico a medio y largo plazo que aquellos sometidos a cirugía sola o a QTRDT radical (140,144,145).

II. Tipo de resección

Un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad tras cirugía potencialmente curativa es la radicalidad de la misma y la realización de una resección completa. La diseminación microscópica tumoral a través de la submucosa es más extensa que la macroscópicamente visible, por lo que en ocasiones los márgenes de resección proximal, distal o circunferencial pueden estar afectados por tumor, por lo que se ensombrece el pronóstico de la enfermedad. En la actualidad existen dos definiciones de cirugía R1, la del Royal College of Pathologists que considera R1 aquellos tumores con células tumorales dentro de 1 mm del margen (146) y la definición del Colegio Americano de Patólogos que considera R1 la presencia

de células tumorales en el propio margen (147). El margen circunferencial afecto se define como la presencia de tumor en el margen circunferencial de sección (definición del Colegio Americano de Patólogos) o a <1 mm de éste (Royal College).

Las tasas de cirugía R1 (margen de resección proximal o distal afecto microscópicamente) oscilan entre el 4.1 y el 28%, llegando hasta el 35% en los adenocarcinomas de la UEG, empeorando la supervivencia cuando existe margen afecto (46,128,129,139,140,143,148–155). Un estadiaje cT mayor se asocia con mayor probabilidad de resección R1 (46).

III. Tipo de linfadenectomía

Los pacientes sometidos a linfadenectomía extendida presentan mejores tasas de SG y SLE que aquellos sometidos a una linfadenectomía estándar (58,86). Estudios recientes acerca del beneficio en la supervivencia de la linfadenectomía en 3 campos no son concluyentes, por lo que su indicación debe ser individualizada y destinada principalmente a aquellos pacientes con carcinoma escamoso y afectación ganglionar cervical preoperatoria (87,156).

IV. Vía de abordaje

El abordaje mínimamente invasivo o híbrido presenta mejor pronóstico que el abordaje abierto. El mecanismo a través del cual se aporta este beneficio no está claro, pudiéndose relacionar con factores inmunológicos o con el menor número de complicaciones tras los procedimientos mínimamente invasivos (157). Dos estudios han demostrado mejor SG en el grupo de cirugía mínimamente invasiva respecto al grupo de cirugía abierta (73,158). Estas diferencias no se aprecian al comparar abordaje transhiatal y transtorácico (75).

V. Factores relacionados con el cirujano y el centro

Diversos estudios han identificado mejor pronóstico en aquellos pacientes intervenidos en centros de alto volumen y por cirujanos con número mayor de cirugías/año, por lo que la centralización de patologías ha demostrado beneficio en la supervivencia de los pacientes con neoplasia esofágica (159,160). La tasa de mortalidad tras esofagectomía en aquellos centros que realizan menos de dos esofagectomías al año asciende hasta el 20.3% mientras que en los centros de alto volumen con >19 procedimientos/año, la tasa de mortalidad es del 8.4% (159).

VI. Respuesta patológica

La respuesta patológica completa tras recibir tratamiento neoadyuvante se considera factor pronóstico favorable en los pacientes con neoplasia esofágica (154,161–163). El sistema más utilizado para cuantificar dicha respuesta determina los grados de regresión tumoral (GRT) publicados por Mandard en 1994 (164). La respuesta patológica tumoral se clasifica en 5 grados:

- GRT-1: ausencia de células tumorales. Regresión completa
- GRT-2: raras células tumorales residuales

- GRT-3: la fibrosis predomina sobre nidos cancerosos residuales
- GRT-4: los nidos cancerosos predominan sobre la fibrosis
- GRT-5: ausencia de cambios regresivos

La respuesta patológica completa suele conseguirse en el 20-40% de los casos, siendo mayor en el carcinoma de tipo escamoso que en el adenocarcinoma (90,161,165,166). Los pacientes con respuesta patológica completa presentan una SG y SLE mayor que aquellos que no la tienen (167).

VII. Complicaciones postoperatorias

Algunos trabajos han demostrado que aquellos pacientes que no presentan complicaciones postoperatorias tienen mejor supervivencia (152,168). Otros estudios han demostrado estas diferencias de SG únicamente en el grupo de pacientes con complicaciones respiratorias durante el postoperatorio (169–171).

C. Factores relacionados con el tumor

I. Dimensiones tumorales

La mayor longitud se ha relacionado con tumores más pobremente diferenciados y estadios T y N mayores. Diversos estudios han demostrado una relación directa entre la longitud tumoral y la supervivencia (126,141,151,172). La longitud tumoral endoscópica, patológica o por TC superior a 3.5 cm se relaciona con peor SG y SLE (173–176).

II. Histología

El carcinoma escamoso de esófago se asocia a peor pronóstico que el adenocarcinoma (140,177,178). Uno de los principales factores que influyen en el mejor pronóstico del adenocarcinoma es que algunos asientan sobre EB por lo que el seguimiento endoscópico de estos pacientes permite el diagnóstico de lesiones en estadios más precoces y por lo tanto con mejor supervivencia (139,140).

III. Grado de diferenciación tumoral

El grado de diferenciación tumoral se relaciona con la supervivencia. Los tumores más diferenciados se asocian a mejor pronóstico, mientras que la no diferenciación o mal diferenciación se relaciona con mayor riesgo de diseminación linfática y peor supervivencia (46,128,137,139–141,143,150,151,154,155,179)

IV. Presencia de invasión linfovascular

La invasión linfovascular se define como la presencia de células tumorales en el endotelio vascular y linfático. Su hallazgo en la pieza de esofagectomía se considera un factor de mal pronóstico independiente en el carcinoma escamoso de esófago y en el adenocarcinoma. Se asocia a tumores que presentan invasión más profunda, más pobremente diferenciados y con afectación ganglionar (139,153,154,180).

V. Presencia de invasión perineural

La invasión perineural se define como la afectación por células tumorales de las fibras nerviosas y perineuro de la pieza de resección. Se asocia a tumores mal diferenciados, con mayor infiltración tumoral y presencia de ganglios positivos (181).

VI. Estadaje TNM

El estadaje TNM más avanzado se relaciona con peor pronóstico (129,150,162). La "T" o profundidad de invasión tumoral a nivel de la pared esofágica se relaciona con la supervivencia (179,182–184). Además, la presencia de diseminación linfática y afectación ganglionar "N", se considera el factor pronóstico independiente más importante. Un estadaje pN+/ypN+ es factor pronóstico negativo a corto, medio y largo plazo independientemente de la histología tumoral (129,140,153,154, 163,166,180,182,183,185). La presencia de N+ se asocia a estadios T más avanzados, tumores más pobremente diferenciados, más largos y mayor número de ganglios resecaos (46,186).

El mayor número de ganglios resecaos durante la cirugía se relaciona con mejor pronóstico (58,187). A su vez, un mayor número de ganglios negativos resecaos se asocia con mayor supervivencia tras esofagectomía por neoplasia (151), sobre todo en aquellos con estadios T avanzados (T3/T4).

Algunos autores prefieren emplear el ratio ganglionar (nº ganglios afectos/nº ganglios resecaos), ya que es una forma más precisa y universal de cuantificar la enfermedad ganglionar y puede calcularse en aquellos pacientes con linfadenectomía adecuada (≥ 12 ganglios) o inadecuada (< 12 ganglios) (46). Un ratio > 0.2 se considera factor de mal pronóstico (139,144,151,179,184,188). Por último, el ratio logarítmico de ganglios positivos también se considera factor predictor de supervivencia, siendo más preciso que el ratio, sobre todo cuando se emplea en aquellos casos con linfadenectomía inadecuada. El ratio logarítmico se define como el logaritmo natural del ratio entre la probabilidad de que un ganglio linfático sea positivo y la probabilidad de que sea negativo cuando solo se recupera un ganglio linfático. Cuanto mayor sea dicho ratio, peor supervivencia (179,189).

La invasión extracapsular, definida como la extensión más allá de la cápsula ganglionar se considera factor pronóstico tanto en pacientes sometidos a cirugía directa como en los intervenidos tras tratamiento neoadyuvante (139,152,153,184).

Por último, la presencia de metástasis a distancia "M" indica un estadaje más avanzado y por lo tanto se asocia a peor pronóstico (46).

Como hemos mencionado, el estadaje TNM es la clasificación más empleada en la actualidad para definir el pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago (46). Este sistema tiene en cuenta la histología, localización, grado de diferenciación, afectación de la pared esofágica, ganglionar y metástasis a distancia. Sin embargo, factores pronósticos conocidos y de gran peso no son incluidos en este sistema, por lo que se pone en duda su capacidad discriminativa en cuanto a predicción pronóstica. Los nomogramas pronósticos son herramientas desarrolladas con la intención de definir de manera más precisa el pronóstico de cada paciente de manera individualizada. En los últimos años se han desarrollado y validado

nomogramas pronósticos para múltiples tipos de neoplasias, entre ellos el cáncer de esófago. Desafortunadamente, la mayor parte de ellos están realizados para adenocarcinomas de la unión esofagogástrica o para un único tipo de tratamiento (190–194), sin poder contar en la actualidad con nomogramas pronósticos que incluyan ambos tipos histológicos o todas las líneas terapéuticas.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Debido a los cambios en la estrategia terapéutica, las mejoras del tratamiento adyuvante y los avances en la cirugía del cáncer de esófago, la supervivencia en este tipo de tumores ha aumentado en los últimos años. Existe interés creciente en mejorar la estadificación y tratamiento de los tumores esofágicos con intención de obtener los mejores resultados en supervivencia. Hasta la fecha el sistema de estadiaje más empleado es el TNM, tanto en la elección del tratamiento más adecuado como en la estimación pronóstica de la enfermedad. El cáncer de esófago presenta múltiples factores pronósticos clínicos, anatomopatológicos o quirúrgicos que no se consideran en la clasificación TNM.

Por todo ello, en este trabajo se plantea la siguiente **hipótesis**:

El carácter multifactorial pronóstico del cáncer de esófago, no considerado en su totalidad en el sistema TNM, nos hace pensar en la necesidad de crear nuevas herramientas pronósticas

Para ello, se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

1. Crear un nomograma de supervivencia para el cáncer de esófago.

Objetivos secundarios:

- I. Determinar las características epidemiológicas del cáncer de esófago en el área sanitaria de Guipúzcoa.
- II. Comparar la supervivencia cáncer específica (SCE) y SLE de los dos tipos histológicos principales según el tratamiento recibido.
- III. Identificar los factores pronósticos (relacionados con el paciente, el tratamiento y el tumor) que influyen en la supervivencia y recidiva de nuestros pacientes con cáncer de esófago localizado.



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Selección de pacientes y diseño del estudio

Hemos diseñado un estudio descriptivo retrospectivo y unicéntrico para la identificación de los factores pronósticos en el cáncer de esófago sin diseminación a distancia y la creación de nomogramas de supervivencia, desde enero 2003 hasta septiembre de 2019. Dicho estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones Científicas (CEIC) del Hospital Universitario Donostia (**Anexo I**).

Se incluyeron todos los pacientes remitidos al Hospital Universitario Donostia con diagnóstico de neoplasia de esófago localizada y sin diseminación a distancia. Aquellos pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica firmaron un consentimiento informado previo a la cirugía (**Anexo II**). El Hospital Universitario Donostia es un hospital terciario y forma parte de la Organización de Servicios Integrados (OSI) Donostialdea, que atiende de forma directa a una población cercana a 400.000 personas y es centro de referencia para el tratamiento del cáncer de esófago en la provincia de Guipúzcoa. Los criterios de inclusión y exclusión se recogen a continuación:

- Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de neoplasia esofágica de tipo adenocarcinoma o carcinoma escamoso sin diseminación a distancia y candidatos a tratamiento con intención curativa
- Criterios de exclusión: enfermedad diseminada, pacientes que rechazaron tratamiento con intención curativa y pacientes con enfermedad irreseccable

A. Variables preoperatorias de los pacientes al diagnóstico

1. Características personales: edad, sexo, peso, talla e IMC.
2. Comorbilidades asociadas: diagnóstico previo de HTA, DM, dislipemia, cardiopatía, vasculopatía, hepatopatía, insuficiencia renal, inmunosupresión, antecedente de neoplasia o neoplasia sincrónica y riesgo anestésico según clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) (195). Dicha escala consta de 5 grados de riesgo quirúrgico:
 - ASA I: paciente sano, sin comorbilidad
 - ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve o moderada que no produce incapacidad o limitación funcional
 - ASA III: paciente con enfermedad sistémica moderada a severa, que produce limitación funcional definida

- ASA IV: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye una amenaza constante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía
 - ASA V: paciente terminal o moribundo, con unas expectativas de vida de supervivencia no superior a 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico
 - ASA VI: paciente en muerte cerebral
3. Patología esofagogástrica previa: presencia de ERGE, hernia de hiato o EB.
 4. Hábitos tóxicos: hábito tabáquico (activo, exfumador o nunca fumador), dosis tabáquica acumulada (paquetes/año) y hábito enólico (abstemio o no bebedor, consumo leve definido como consumo de ≤ 20 gr etanol/día, moderado de 20-50 gr etanol/día y severo >50 gr etanol/día).
 5. Datos clínicos: sintomatología principal al diagnóstico de la enfermedad, duración de la sintomatología (en meses) y pérdida de peso asociada en los últimos 3 meses (leve o ≤ 5 Kgrs, moderada de 5-10 Kgrs, severa o >10 Kgrs o ninguna).
 6. Datos analíticos: Hemoglobina (Hb) al diagnóstico y previa a la cirugía (gr/dL), albúmina (gr/dL), CEA (ng/ml) y Ca19.9 (U/ml).
 7. Datos endoscópicos: localización de la lesión en centímetros desde la arcada dentaria, clasificación según la localización (cervical, superior, medio, inferior o UEG) y grado de estenosis (ninguna, parcial o completa). Los adenocarcinomas de la UEG se subclasificaron en Siewert I, Siewert II o Siewert III.
 8. Datos anatomopatológicos de la biopsia endoscópica inicial: histología tumoral (carcinoma escamoso o adenocarcinoma) y grado de diferenciación (desconocido, bien, moderado o mal diferenciado).
 9. Pruebas de estadiaje: realización de esofagograma (sí/no), longitud de la neoplasia en esofagograma (en cm) y si se trata de una neoplasia estenosante (parcial, completa o no estenosante). Estadiaje cTNM por TC abdominopélvica, estadiaje T y N por ecoendoscopia y estadiaje T por broncoscopia. Realización de PET/TC (sí/no), SUV máximo de la lesión esofágica y presencia de N+ en PET/TC. Realización de pruebas de función respiratoria (PFR) con cálculo de VEMS y DLCO.

2. Circuito de pacientes

A. Valoración previa al tratamiento y pruebas complementarias

En todos los pacientes con tumores de localización en tercio medio, superior o cervical se realizó broncoscopia para descartar afectación de la vía aérea. En aquellos con histología de carcinoma escamoso se realizó además exploración otorrinolaringológica con el fin de descartar neoplasias sincrónicas.

La evaluación de comorbilidades se realizó mediante el índice de Charlson (**Figura 19**). Este sistema permite evaluar la esperanza de vida a diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Se ha comprobado que la presencia de los items considerados influyen en la esperanza de vida del sujeto. En general se considera ausencia de comorbilidad 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta ≥ 3 puntos.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Figura 19: Índice de Charlson. Listado de los ítems y su puntuación correspondiente. Imagen obtenida de Gil-Bona *et al.* (196). Para el cálculo deben sumarse las puntuaciones de las comorbilidades que presente el paciente. Se considera ausencia de comorbilidad 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta ≥ 3 puntos.

Tras completar el estudio preoperatorio, los pacientes fueron evaluados en el comité de tumores multidisciplinar del área esofagogástrica donde se decidió la modalidad terapéutica óptima según el estadiaje tumoral, localización y comorbilidades asociadas. Se adjunta el algoritmo terapéutico de nuestro centro (197) (Figura 20).

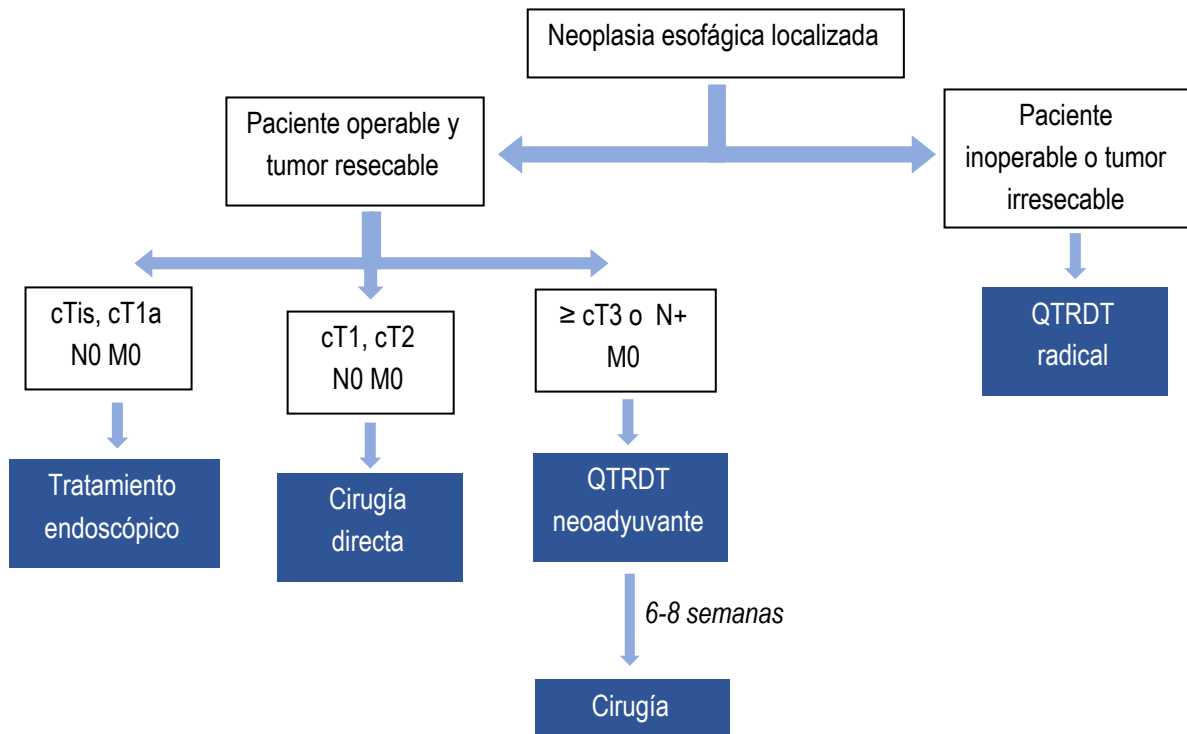


Figura 20: Manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de esófago localizado en el Hospital Universitario Donostia. Esquema basado en el manejo terapéutico del cáncer de esófago en el Hospital Donostia.

Los pacientes se consideraron operables o no según la edad y comorbilidades asociadas. Se consideraron tumores irreseccables aquellos estadios T4b o las neoplasias cervicales o de localización torácica superior alta.

En todos los pacientes candidatos a tratamiento radical se realizó una evaluación del estado nutricional y físico. El estado nutricional se analizó mediante el “*Malnutrition Screening Tool*” (**Anexo III**) y en caso de presentar riesgo de desnutrición se realizó un test de Valoración Global Subjetiva (VGS) Generada por el Paciente (**Anexo IV**). Según el resultado obtenido en este último test, se realizaron las recomendaciones nutricionales correspondientes tal y como aparece en la **Figura 21**.

Otro aspecto importante en todos los pacientes candidatos a cirugía ha sido la rehabilitación con el fin de mejorar la condición física previo a la intervención. Para ello, los pacientes acudieron 3 veces por semana a sesiones de 1 hora de duración, en las que se realizaban los siguientes ejercicios:

- Ejercicio aeróbico (en bicicleta o cinta)
- Entrenamiento de fuerza con 10-12 repeticiones de ejercicios de cuádriceps, bíceps y pecho
- Entrenamiento de la musculatura inspiratoria mediante 10-12 repeticiones al 50% de la presión inspiratoria máxima, 2 veces al día

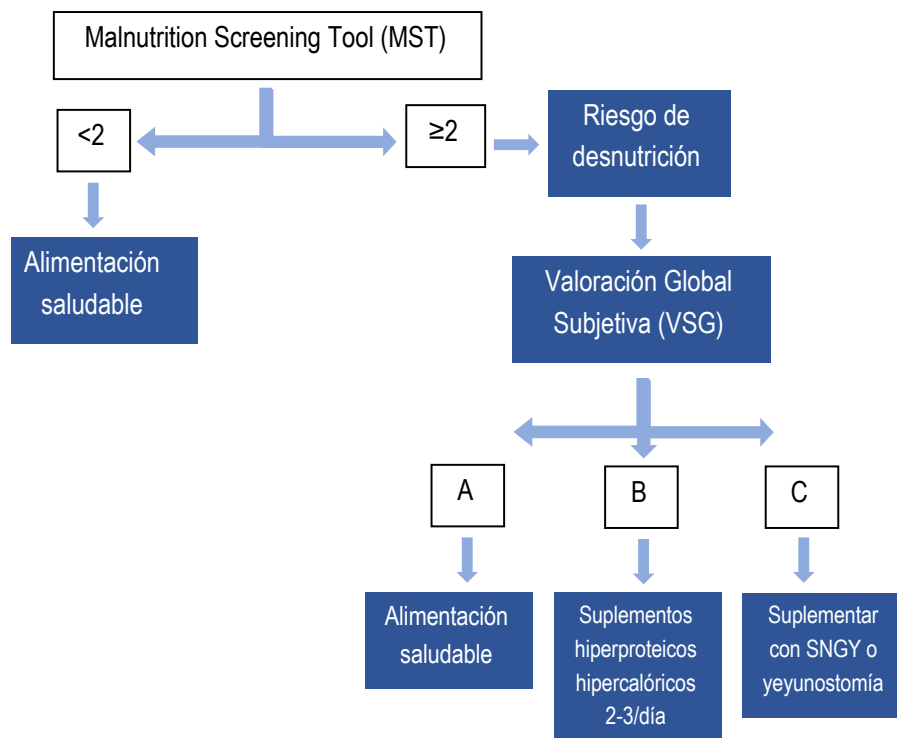


Figura 21: Valoración del estado nutricional en los pacientes con cáncer de esófago candidatos a tratamiento con intención curativa en el Hospital Universitario Donostia.

B. Tipo de tratamiento recibido

Se realizó un análisis descriptivo de los grupos terapéuticos principales: grupo de tratamiento endoscópico, cirugía directa, tratamiento con QTRDT neoadyuvante y cirugía, QTRDT radical y QT neoadyuvante y cirugía.

I. Endoscópico

Los pacientes candidatos a tratamiento endoscópico fueron sometidos a procedimientos como resección mucosa endoscópica para lesiones <15 mm, mientras que para lesiones de mayor tamaño se realizó una disección submucosa endoscópica. En caso de asociar un EB, se completó el tratamiento con ablación del tejido metaplásico mediante radiofrecuencia. Según el resultado anatomopatológico de los especímenes resecados, los pacientes fueron sometidos a cirugía resectiva (en aquellos pacientes que presentaron lesiones infiltrantes, pacientes operables y que no rechazaron la cirugía), tratamiento complementario o seguimiento.

II. Cirugía directa

El tipo de intervención realizada en los pacientes candidatos a cirugía directa o tras neoadyuvancia se consideró según localización tumoral y comorbilidades del paciente. Durante el periodo de estudio cabe destacar que hubo variaciones en aspectos técnicos como abordaje quirúrgico (cirugía abierta *versus* cirugía híbrida o mínimamente invasiva y con visión 2D o 3D), tipo de anastomosis (manual, mecánica o semimecánica, circular y lateral) y

tipo de linfadenectomía (limitada, estándar o extendida), además de la realización o no de yeyunostomía de alimentación o piloroplastia para facilitar el drenaje de la plastia. En términos generales, para tumores de tercio inferior y en pacientes sin comorbilidades asociadas se indicó una esofagectomía Ivor-Lewis, en pacientes con tumores de tercio medio-superior se indicó una esofagectomía Mc.Keown y para aquellos pacientes con grandes comorbilidades cardiopulmonares y con el fin de evitar el acceso torácico se realizó una esofagectomía transhiatal. La reconstrucción del tránsito se realizó mediante gastroplastia como primera elección o coloplastia en caso de no disponer de estómago. En los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, la cirugía se realizó a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento, siempre que no hubiese progresión de la enfermedad en la TC de control post-tratamiento y que las condiciones del paciente tras el tratamiento fueran óptimas.

Las cirugías fueron realizadas en el mismo centro y por el mismo equipo quirúrgico que, en función de los años, ha contado con 4 o 5 cirujanos con diferente experiencia. Durante los primeros 5 días postoperatorios aproximadamente, los pacientes permanecieron en Cuidados Intensivos con monitorización estrecha. Por protocolo se realizó un EGD de control a los 7 días postoperatorios y en caso de no evidenciar dehiscencia anastomótica se inició dieta oral progresiva hasta dieta triturada.

III. Tratamiento con QTRDT neoadyuvante y cirugía

Los pacientes sometidos a neoadyuvancia y posterior cirugía recibieron el esquema quimioterápico Carboplatino 2AUC + Paclitaxel 50 mgr/m² semanales por 5 semanas y RDT concomitante hasta 50.4 Gy a 1.8 Gy/fracciones (fr) al día, 5 fr/semana. Para aquellos pacientes que no fueran susceptibles a tratamiento con el esquema anterior, se planteó tratamiento con Cisplatino 75 mgrs/m² + 5 Fluorouracilo 1000 mgrs/m² en infusión continua durante 4 días junto con RDT concomitante en la 1ª y 5ª semanas de tratamiento.

IV. QT neoadyuvante y cirugía

Los pacientes que realizaron neoadyuvancia únicamente con QT fueron tratados con dos tipos de esquemas terapéuticos; Docetaxel 75 mgrs/m² + Cisplatino 75 mgrs/m² + 5-Fluorouracilo 750 mgrs/m² o Epirrubicina 50 mgrs/m² + Cisplatino 60 mgrs/m² + Capecitabina 625 mgrs/m². Entre los motivos por los que se realizó la neoadyuvancia con QT están el gran volumen tumoral o realizar la neoadyuvancia en otro centro.

V. QTRDT radical

Para los pacientes inoperables o con tumores irresecables, el tratamiento recibido fue QTRDT con intención radical. El esquema terapéutico empleado fue Cisplatino 75 mgrs/m² día 1 + 5 Fluorouracilo 1000 mgr/m² en infusión continua durante 4 días, 4 ciclos/28 días, asociando radioterapia la 1ª y 5ª semana del tratamiento y realizándose 2 ciclos más al finalizar la radioterapia. La dosis de RDT radical fue de 50.4Gy a 1.8 Gy/fr, 5 fr/semana. Si el paciente no era susceptible a este esquema terapéutico por insuficiencia renal, cardíaca, ototoxicidad o fragilidad, se planteó tratamiento con Carboplatino AUC + Paclitaxel 50 mgr/m² semanales por 5 semanas con RDT concomitante.

C. Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó de forma alterna por los Servicios de Oncología Médica y Radioterápica además del Servicio de Cirugía en el caso de que fueran intervenidos. El seguimiento se realizó cada

3 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año, realizándose historia clínica, exploración física, analítica completa con marcadores tumorales y TC toracoabdominopélvica o cervicotoracoabdominopélvica en cada una de las consultas de revisión. En base a los hallazgos de las pruebas o la historia clínica, se realizaban otras pruebas complementarias.

Aquellos pacientes que presentaron una recidiva tumoral durante el seguimiento recibieron tratamiento con intención paliativa con QT, RT, QTRDT o tratamiento sintomático tras ser evaluados nuevamente en el Comité de Tumores Multidisciplinar. Se recogieron los datos acerca de la fecha de recidiva y el tipo de recidiva, clasificándose como:

- Recidiva local: a nivel esofágico o en anastomosis si fueron intervenidos
- Recidiva regional: a nivel de los ganglios regionales
- Recidiva a distancia: a nivel ganglionar no regional o metástasis a distancia
- Mixta: local y a distancia o regional y a distancia

En el estudio se recogieron datos de seguimiento desde la inclusión hasta Septiembre del año 2020. En todos los pacientes se detalla el estado en la última consulta clasificándose como:

- Vivo sin evidencia de enfermedad: aquel paciente que no presenta enfermedad en las pruebas de seguimiento
- Vivo con evidencia de enfermedad: con recidiva o progresión diagnosticada durante el seguimiento
- Muerto por la enfermedad: por la propia enfermedad o complicaciones derivadas de ella
- Muerto por otras causas: por otra patología
- Perdido: perdido durante el seguimiento

D. Estudio de la pieza quirúrgica

En el informe del estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica se recogieron las siguientes variables:

- Tipo de muestra
- Procedimiento de obtención de la muestra
- Tamaño tumoral: diámetro máximo en cm
- Tipo histológico
- Grado histológico
- Estatus de los márgenes de resección longitudinales: libre o afecto
- Estatus de los márgenes de resección circunferenciales: libre o afecto
- Distancia de los márgenes proximal y distal al tumor (en cm)
- Invasión ganglionar: ausencia o presencia y número de ganglios resecaos y afectos
- Invasión linfovascular y perineural: ausencia o presencia
- Otros datos: presencia de EB, metástasis a distancia, presencia de gastritis, esofagitis o displasia
- Estadiaje pTNM
- En caso de tratamiento neoadyuvante previo, grado de regresión de Mandard e ypTNM

E. Evaluación de la respuesta al tratamiento radical

La respuesta al tratamiento con QTRDT radical se realizó mediante TC de respuesta realizada a las 4 semanas aproximadamente de finalizar el tratamiento y se clasificó según los criterios RECIST en:

- Respuesta completa: desaparición de la lesión y de las adenopatías patológicas
- Respuesta parcial: disminución $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos de la lesión esofágica en plano axial, sin nuevas lesiones y sin progresión a nivel ganglionar
- Enfermedad estable: no respuesta parcial ni progresión
- Progresión: aumento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros máximos de la lesión esofágica o progresión ganglionar o aparición de nuevas lesiones

F. Evaluación de las complicaciones asociadas al tratamiento

Se recogieron las complicaciones derivadas del tratamiento médico y quirúrgico. Las complicaciones derivadas del tratamiento médico con QT, RDT o QTRDT tanto a título neoadyuvante, adyuvante o radical, se clasificaron según los CTC en tipo de toxicidad (hematológica, cardíaca, gastrointestinal, sistémica, hepatobiliar, renal, pulmonar, del metabolismo y balance hídrico, musculoesquelético, neurológico y psiquiátrica, dolor y por último piel y ojos) y grado de la misma (grados 1-5, siendo 1 más leve y el 5 la muerte del paciente).

Las complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico se recogieron según la clasificación de Clavien-Dindo en:

- Clavien-Dindo I: cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención. Se incluyen soluciones hidroelectrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapia. También incluye el tratamiento de una infección superficial tratada a pie de cama
- Clavien-Dindo II: complicación que requiera un tratamiento farmacológico diferente a los incluidos en Clavien-Dindo I. También incluye el uso de transfusiones sanguíneas, hemoderivados o nutrición parenteral
- Clavien-Dindo III: complicación que requiera una reintervención quirúrgica o endoscópica.
 - IIIa: bajo anestesia local
 - IIIb: bajo anestesia general
- Clavien-Dindo IV: complicación que compromete la vida del paciente y que requiere de cuidados intermedios o intensivos
 - IVa: disfunción de un solo órgano (incluye diálisis)
 - IVb: disfunción multiorgánica
- Clavien-Dindo V: exitus del paciente

Se consideraron complicaciones menores aquellas que correspondían a Clavien-Dindo I-II y mayores los grados III-IV.

La mortalidad postquirúrgica se clasificó en mortalidad a 30 días o a 90 días desde la fecha de intervención.

También se recogieron los datos de aquellos pacientes que precisaron reingreso a los 30 o 90 días tras el alta, por causa secundaria a la intervención o complicación derivada de ella.

3. Recogida de datos

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva hasta Diciembre de 2015 y en adelante de forma prospectiva por un solo investigador y fueron transcritos periódicamente a una base de datos especialmente diseñada para tal fin.

Al finalizar la recogida de datos, se procedió a eliminar los errores que pudiera contener. Se realizó una depuración de la base de datos mediante comprobación de rangos lógicos y detección de códigos imposibles. Igualmente, se procedió a la corrección de los errores encontrados mediante cotejo con la historia clínica. Una vez depurada la base de datos, se procedió a su análisis estadístico.

4. Análisis de los datos

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas en porcentaje.

Se compararon la distribución de las variables entre los grupos mediante los test estadísticos *t-Student* (2 grupos independientes) para variables continuas y prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valores de $p < 0.05$.

Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox de los factores relacionados con la SLE y la SCE, considerándose significativos aquellos valores con $p < 0.250$. Entre las variables a estudio se incluyeron: sexo, edad, riesgo ASA (I, II, III, IV), comorbilidad de Charlson (baja o alta), presencia o ausencia de neoplasia sincrónica, presencia o ausencia de EB, histología (adenocarcinoma o carcinoma escamoso), duración de la sintomatología previa al diagnóstico (< 3 meses o ≥ 3 meses), pérdida de peso previo al diagnóstico (ninguna o leve, moderada o severa), IMC, albúmina al diagnóstico (gr/dL), localización tumoral por endoscopia (superior, medio o inferior-UEG), neoplasia estenosante o no en EDA, grado de diferenciación de la biopsia endoscópica (bien, moderado, mal o desconocido), longitud tumoral en EGD (en cm), estadio cTNM (I, II, III, IV), acceso quirúrgico (abierto, híbrido o MIE), tipo de intervención quirúrgica realizada (esofagectomía Mc.Keown, Ivor-Lewis, transhiatal o gastrectomía total ampliada), tipo de linfadenectomía asociada (limitada, estándar o extendida), Clavien-Dindo (0, I-II, III-IV), reintegro (sí/no, a 30 días y a 90 días), dehiscencia anastomótica (sí/no), presencia de complicaciones respiratorias en postoperatorio (sí/no), tipo de cirugía (R0, R1), tipo de cirugía R1 (longitudinal, circunferencial), distancia al margen proximal (en cm), grado de diferenciación tumoral en la pieza reseca (G1, G2, G3 o Gx), presencia de invasión perineural o linfovascular (sí/no), estadio pT/ypT (pT0-4, ypT1-4), tamaño de la T (< 3.5 cm, ≥ 3.5 cm), número de ganglios reseca-dos, número de ganglios afectos, estadio pN/ypN (p/ypN0-3), ratio ganglionar (< 0.2 , ≥ 0.2), estadio pTNM/ypTNM (0-IV), la realización o no de tratamiento complementario, número de ciclos de QT realizados, tipo de toxicidad presentada (ninguna, hematológica, gastrointestinal o pulmonar) y grado (ninguna, leve o moderada, severa o amenazante), si completan el tratamiento neoadyuvante, grado de regresión tumoral de Mandard (1-5) y respuesta radiológica al tratamiento (ninguna, parcial, completa, progresión). Las variables significativas fueron incluidas en el análisis multivariado de Cox que se realizó mediante el método adelante por razón de verosimilitud, considerándose significativos aquellos valores con $p < 0.05$. Se generaron las curvas de SLE y SCE mediante el modelo de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó utilizando el *software IBM SPSS® v21*.

Para la creación del nomograma se replicaron los modelos de Cox obtenidos en el programa SPSS en el *software R*. Se realizaron las gráficas de calibración del nomograma y se analizó su capacidad de discriminación graficando sus predicciones en función de la clasificación de estadios TNM de la AJCC.



RESULTADOS

RESULTADOS

1. Análisis demográfico

Un total de 397 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de esófago durante el periodo de estudio, excluyéndose 2 pacientes que rechazaron recibir tratamiento con intención curativa. En la **Figura 22** se muestra la distribución de pacientes por año. De los 395 pacientes incluidos, 160 presentaban histología de adenocarcinoma (40.5%) y 235 (59.5%) de carcinoma escamoso.

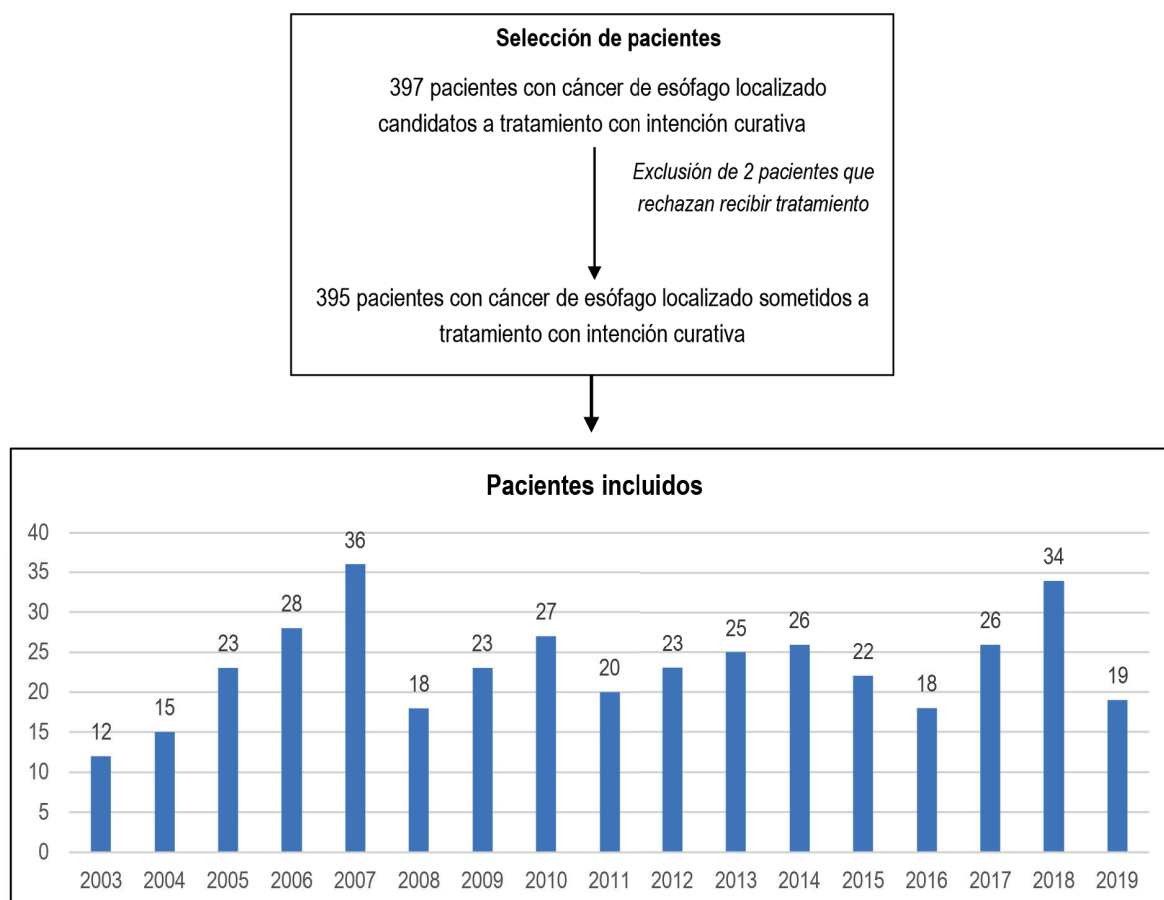


Figura 22: Número de pacientes incluidos en el estudio por año.

En la **Figura 23** se recoge la incidencia de los dos tipos histológicos de cáncer de esófago a lo largo del periodo de estudio.

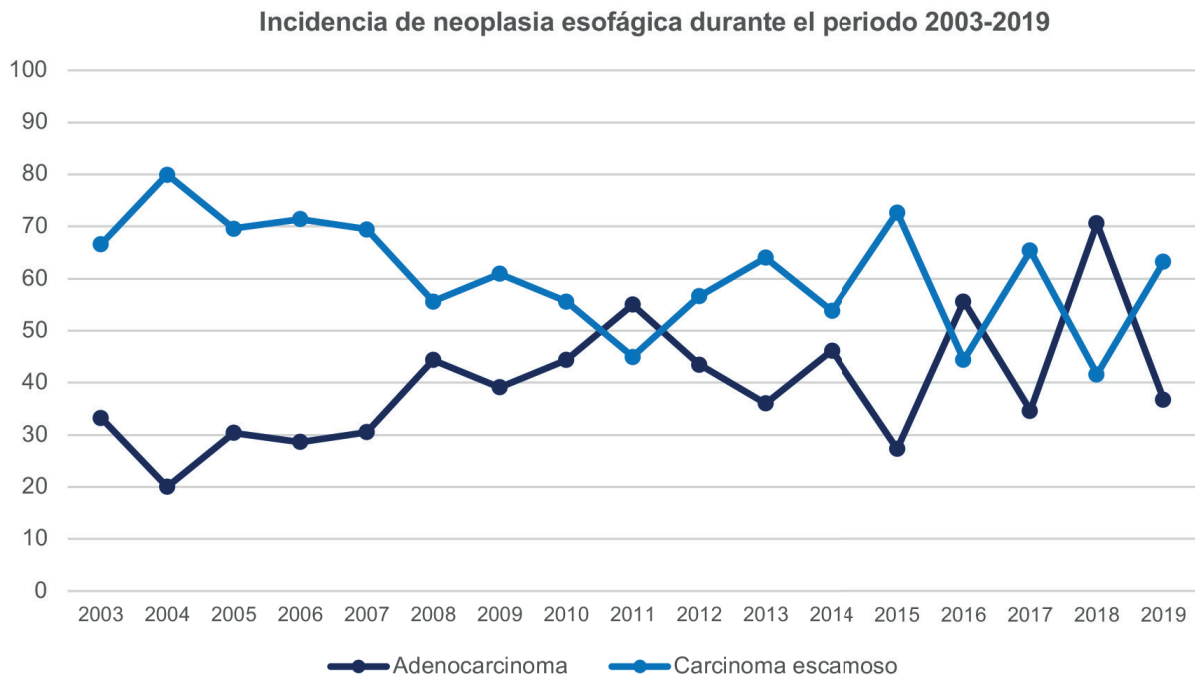


Figura 23: Incidencia de los diferentes tipos histológicos durante el periodo de estudio.

2. Características personales y tumorales

Se estudiaron las características personales del global de la serie y según tipo histológico al diagnóstico.

A. Características personales

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tipos histológicos en edad, sexo, peso, talla e IMC al diagnóstico. Los pacientes con adenocarcinoma presentaron IMC más elevado, mientras que los pacientes con carcinoma escamoso eran más añosos y con proporción mayor de mujeres (**Tabla 1**).

	Adenocarcinoma n= 160	Carcinoma escamoso n= 235	<i>p</i>	Global n= 395
Edad	61.9 ± 9.8	64.3 ± 8.9	<0.05	63.4 ± 9.4
Sexo				
<i>Varón</i>	144 (90)	185 (78.6)	<0.05	329 (83.3)
<i>Mujer</i>	16 (10)	50 (21.3)		66 (16.7)
IMC (Kg/m²)	26.4 ± 4.3	24.9 ± 4.9	<0.05	25.5 ± 4.7

Tabla 1: Características personales de la serie. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal. Variables continuas: valor medio ± DE, variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

B. Comorbilidades asociadas

Se observó mayor proporción de pacientes con HTA, EPOC y hepatopatía en el grupo de carcinoma escamoso (39.6%, 18.7% y 12.3% respectivamente) frente a pacientes con adenocarcinoma (24.4%, 10% y 5.6% respectivamente), siendo esta diferencia significativa. La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la HTA.

C. Patología esofagogástrica

La presencia de patología esofagogástrica como HH, RGE o presencia de EB fue mayor y de forma significativa en el adenocarcinoma (37.5%, 26.3% y 23.8% respectivamente *versus* 13.2%, 6.4% y 1.3% en el carcinoma escamoso).

D. Hábitos tóxicos

Los pacientes afectos de carcinoma escamoso presentaron antecedente de enolismo en mayor proporción (78.7% de los pacientes *versus* 55.6% en adenocarcinoma), siendo también más severo el consumo (29.8% en el carcinoma escamoso *versus* 11.3% en el adenocarcinoma). No hubo diferencias entre tipos histológicos en cuanto a hábito tabáquico, presentando tabaquismo activo o pasado un 81.3% de la serie.

E. Datos clínicos al diagnóstico

En ambos tipos histológicos, el principal síntoma fue la disfagia (61.3% en el adenocarcinoma *versus* 78.7% en el carcinoma escamoso), con una duración media de la sintomatología cercana a los 3 meses hasta el diagnóstico (Tabla 2).

	Adenocarcinoma n= 160	Carcinoma escamoso n= 235	<i>p</i>	Global n= 395
Sintomatología				
<i>Casual/Asintomático</i>	2 (1.3)	12 (5.1)		14 (3.5)
<i>Seguimiento EB</i>	19 (11.9)	0		19 (4.8)
<i>Disfagia</i>	98 (61.3)	185 (78.7)		283 (71.6)
<i>HDA</i>	8 (5)	3 (1.3)	<0.05	11 (2.8)
<i>HDB</i>	7 (4.4)	1 (0.4)		8 (2)
<i>Epigastralgia</i>	22 (13.8)	8 (3.4)		30 (7.6)
<i>Dolor torácico</i>	2 (1.3)	9 (3.8)		11(2.8)
<i>Odinofagia</i>	2 (1.3)	17 (7.2)		19 (4.8)
Duración síntomas (meses)	2.7 ± 2.9	3.3 ± 2.9	p=0.05	3 ± 2.9
Pérdida de peso				
<i>Ninguna</i>	38 (23.8)	59 (25.1)		97 (24.6)
<i>Leve</i>	77 (48.2)	89 (37.9)	<i>ns</i>	166 (42)
<i>Moderada</i>	36 (22.5)	61 (26)		97 (24.6)
<i>Severa</i>	9 (5.6)	26 (11.1)		35 (8.9)

Tabla 2: Datos clínicos al diagnóstico de la enfermedad. Abreviaturas: EB, esófago de Barrett; HDA, hemorragia digestiva alta; HDB, hemorragia digestiva baja; *ns*: no significativo. Variables continuas: valor medio ± DE, variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

El 11.9% de los pacientes con adenocarcinoma fueron diagnosticados estando asintomáticos durante el seguimiento endoscópico de EB y el 13.8% por epigastralgia. En el carcinoma escamoso, el 7.2% de los casos debutaron con odinofagia (Tabla 2).

F. Datos analíticos

Los datos acerca de albúmina, Hb o marcadores tumorales (Ca 19.9 y CEA) al diagnóstico no se pudieron obtener en todos los pacientes por no estar recogidos en su historia médica. Se analizaron los valores medios de estas variables en los casos en que estaban disponibles. Los pacientes con adenocarcinoma presentaron niveles más elevados de Ca 19.9 al diagnóstico respecto a los pacientes con carcinoma escamoso (39 U/ml versus 17.4 U/ml; $p < 0.05$). No hubo diferencias en cuanto al resto de valores.

G. Datos endoscópicos

La Tabla 3 recoge los hallazgos endoscópicos. Hasta el 95% de los adenocarcinomas se localizaron en esófago distal o UEG. De los adenocarcinomas de la UEG, hasta el 91.4% se clasificaron por EDA como Siewert I y II. Los carcinomas escamosos se localizaron principalmente en esófago medio o superior.

	Adenocarcinoma n= 160	Carcinoma escamoso n= 235	P	Global n= 395
Localización tumoral				
<i>Cervical</i>	0	19 (8.1)	<0.05	19 (4.8)
<i>Superior</i>	2 (1.3)	47 (20)		49 (12.4)
<i>Medio</i>	5 (3.1)	94 (40)		99 (25.1)
<i>Inferior</i>	75 (46.9)	65 (27.7)		140 (35.4)
<i>UEG</i>	77 (48.8)	10 (4.2)		87 (22.3)
Estenosante				
<i>Sí</i>	92 (57.5)	131 (55.7)	<i>ns</i>	223 (56.5)
<i>No</i>	68 (42.5)	104 (44.3)		172 (43.5)
Siewert (UEG) Adenocarcinoma n= 77				
<i>Siewert I</i>	32 (41.6)			32 (8.1)
<i>Siewert II</i>	36 (46.8)			36 (9.1)
<i>Siewert III</i>	11 (14.3)			11 (2.8)

Tabla 3: Datos endoscópicos al diagnóstico de la enfermedad. Abreviaturas: UEG, unión esofagagástrica; *ns*: no significativo. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

H. Datos anatomopatológicos

Los pacientes con adenocarcinoma presentaron en la biopsia endoscópica tumores más diferenciados, siendo 13.8% bien y 20% moderadamente diferenciados mientras que los carcinomas escamosos eran moderadamente o mal diferenciados (31.9% y 16.2% respectivamente); $p < 0.05$. En el 55% de los pacientes con adenocarcinoma y en el 40% de los carcinomas escamosos se desconocía el grado de diferenciación por no reflejarse en el informe anatomopatológico.

I. Pruebas complementarias

Los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso presentaron lesiones en EGD de mayor longitud, con estadios cT más avanzados por TC y mayor captación de la lesión en PET (**Tabla 4**).

	Adenocarcinoma	Carcinoma escamoso	p	Global
Esofagograma	n= 103	n= 206		n= 309
Longitud (cm)	4.6 ± 1.8	5.4 ± 2.3	<0.05	5.1 ± 2.2
Estenosis				
No	3 (2.9)	7 (3.4)		10 (3.2)
Parcial	87 (84.5)	171 (83)	ns	258 (83.5)
Completa	13 (12.6)	28 (13.6)		41 (13.3)
TC	n= 160	n= 235		n= 395
T				
Tx	16 (10)	16 (6.8)		32 (8.1)
T1	4 (2.5)	2 (0.9)		6 (1.5)
T2	37 (23.1)	38 (16.2)	<0.05	75 (19)
T3	97 (60.6)	146 (62.1)		243 (61.5)
T4	5 (3.1)	33 (14)		38 (9.6)
N				
N0	98 (61.3)	154 (65.5)	ns	252 (63.8)
N+	61 (38.7)	81 (34.5)		142 (36.2)
Ecoendoscopia	n= 123	n= 159		n= 282
UT				
UTx	2 (1.6)	2 (1.3)		4 (1.4)
UT1a	4 (3.3)	0		4 (1.4)
UT1b	4 (3.3)	2 (1.9)	<0.05	7 (2.5)
UT2	15 (12.2)	16 (10.1)		31 (11)
UT3	97 (78.9)	114 (71.7)		211 (74.8)
UT4	1 (0.8)	24 (15.1)		25 (8.9)
UN				
UNx	2 (1.6)	4 (2.5)		6 (2.1)
UN0	75 (61)	78 (49.4)	ns	153 (54.4)
UN+	46 (37.4)	76 (48.1)		122 (43.4)
PET	n= 82	n= 106		n= 188
SUV máx lesión	10.9 ± 7.3	13 ± 6.2	p= 0.05	12.2 ± 6.8
N				
Nx	0	2 (1.9)		2 (1.1)
N0	42 (51.2)	38 (35.8)	ns	80 (42.6)
N+	40 (48.8)	66 (62.3)		106 (56.3)

Tabla 4: Pruebas complementarias para el estadiaje. Abreviaturas: TC: Tomografía computerizada; PET: tomografía por emisión de positrones, SUV: índice de captación (*Standardized Uptake Value*). Variables continuas: valor medio ± DE. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

J. Estadiaje clínico

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en estadiaje cTNM entre tipos histológicos (Tabla 5). El 52.9% del global de pacientes presentó afectación ganglionar al diagnóstico, siendo estadísticamente mayor en los pacientes con carcinoma escamoso frente al adenocarcinoma (57.9% versus 46%; $p < 0.05$).

Estadio cTNM	Adenocarcinoma n= 160	Carcinoma escamoso n= 235	<i>p</i>	Global n= 395
I	15 (9.4)	5 (2.1)	<0.05	20 (5)
II	19 (12)	90 (38.3)		90 (22.7)
III	119 (74.4)	98 (41.7)		217 (54.9)
IV				
IVA	7 (4.3)	42 (17.9)		49 (12.4)
IVB	0	0		0

Tabla 5: Estadiaje cTNM según tipo histológico. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

3. Análisis descriptivo del tratamiento recibido y sus complicaciones

A. Serie global

Seis pacientes recibieron tratamiento endoscópico, 65 cirugía directa, 161 QTRDT neoadyuvante y cirugía, 152 QTRDT radical, 4 QT seguida de cirugía y 7 otros tratamientos (QT sistémica o RDT) (Figura 24). En la Figura 25 se muestra el tipo de tratamiento recibido según el estadiaje cTNM.

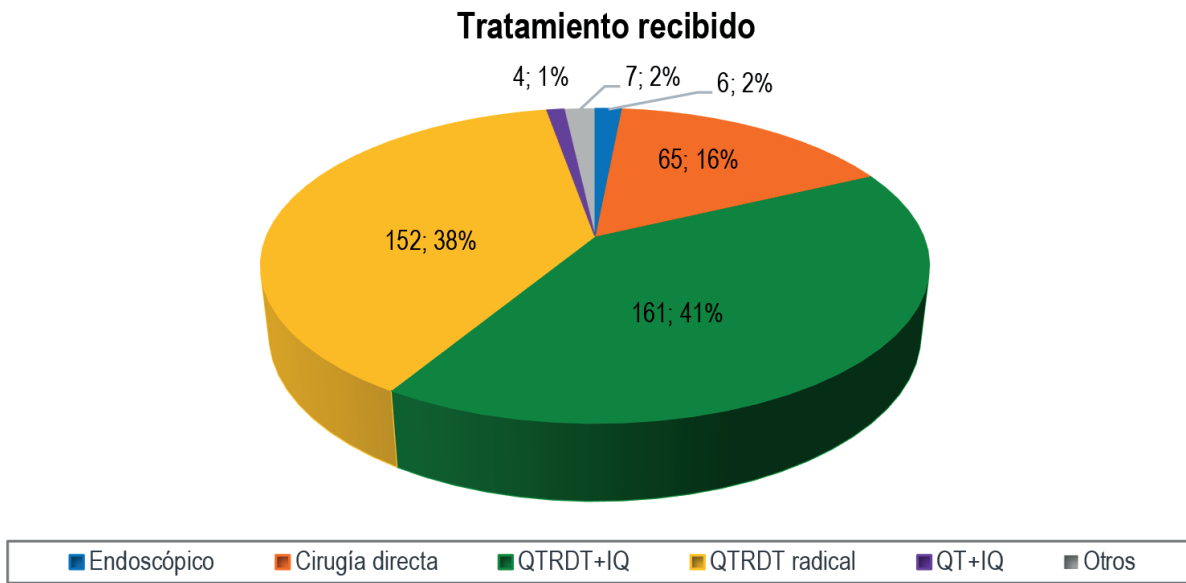


Figura 24 : Tratamiento recibido en el global de la serie. Abreviaturas: QTRDT: quimioradioterapia; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; IQ: intervención quirúrgica. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

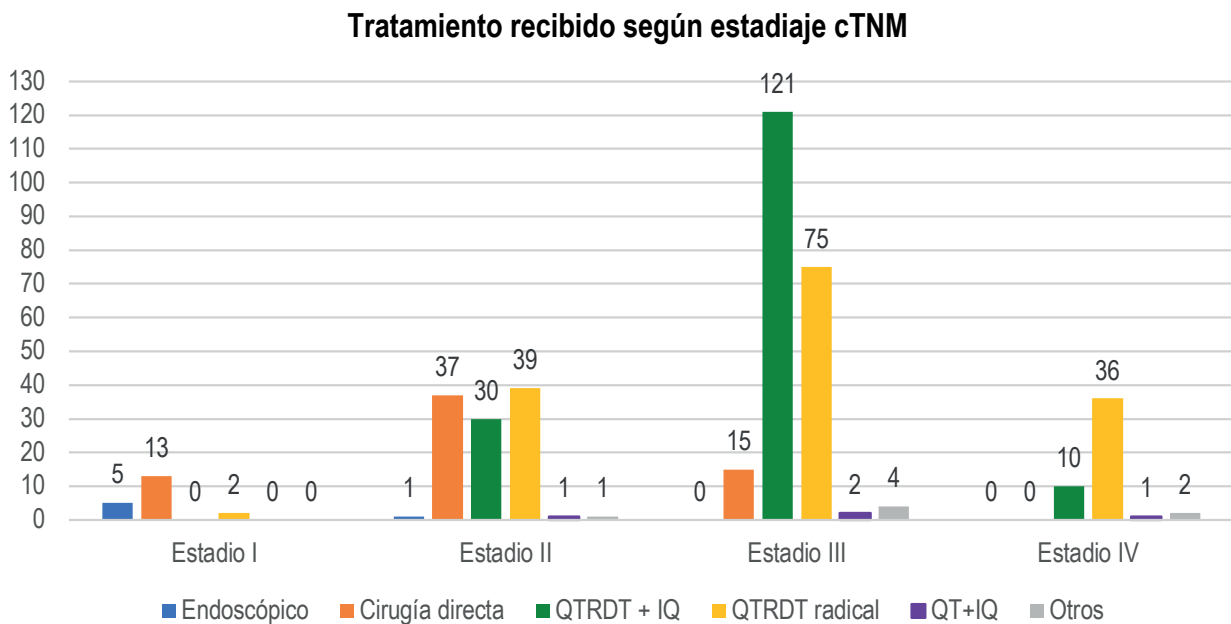


Figura 25 : Tratamiento recibido según estadiaje cTNM en el global de la serie. Abreviaturas: QTRDT: quimioradioterapia; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia. Variables categóricas: frecuencia absoluta.

B. Grupo de tratamiento endoscópico

I. Técnica endoscópica

De los 6 pacientes sometidos a tratamiento endoscópico, 5 fueron adenocarcinomas y 1 carcinoma escamoso. Todos los pacientes con adenocarcinoma fueron lesiones sobre EB.

II. Descripción anatomopatológica

De los pacientes con adenocarcinoma tras la resección endoscópica, 1 presentó lesión intramucosa y 4 signos de infiltración submucosa (T1b). El paciente con carcinoma escamoso presentó lesión infiltrante (T1b). El manejo posterior se recoge en la **Figura 26**.

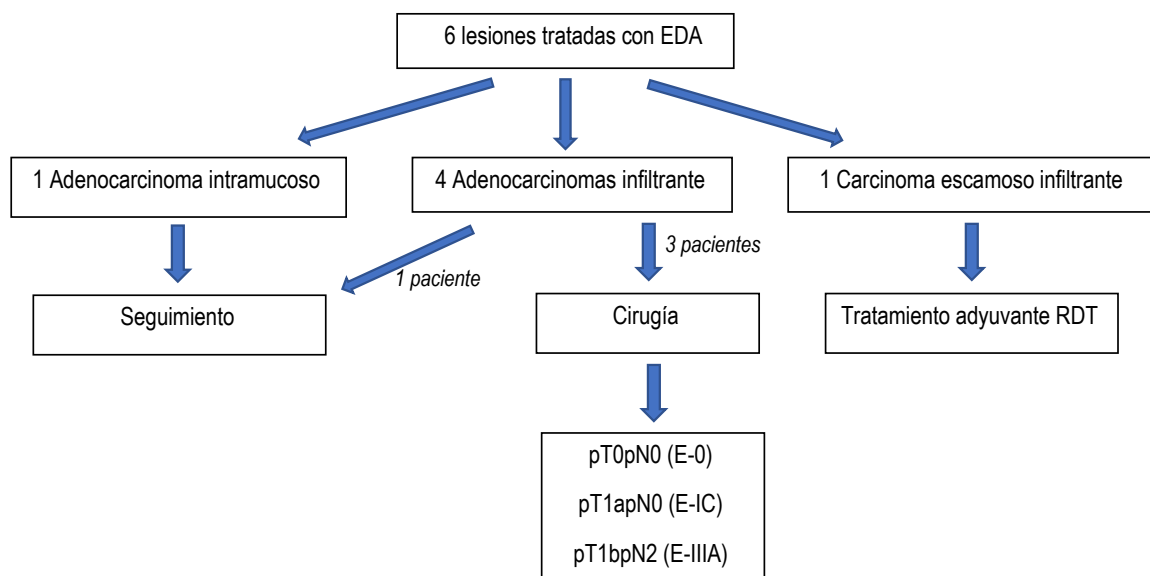


Figura 26: Manejo terapéutico de los pacientes sometidos a tratamiento inicial con EDA. Abreviaturas: EDA: endoscopia digestiva alta; RDT: radioterapia.

III. Seguimiento

Los 4 pacientes con adenocarcinoma infiltrante fueron presentados en comité multidisciplinar decidiéndose en 1 caso realizar seguimiento y en 3 cirugía para completar el tratamiento. Tras la cirugía, un paciente presentó estadio 0, otro estadio IC (pT1apN0, G3) y el último estadio IIIA (pT1bpN2). Un paciente presentó afectación ganglionar tras la resección quirúrgica, el tamaño medio de las lesiones fue de 1.4 cm (0.8-2) y el número medio de ganglios resecaos de 12 (6-19).

Dos de los pacientes sometidos a tratamiento endoscópico presentaron recidiva durante el seguimiento, ambos fueron adenocarcinomas y fallecieron por la enfermedad. El resto de pacientes permanecieron vivos y sin enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento del estudio.

C. Grupo de cirugía directa

I. Técnica quirúrgica

Se indicaron 64 esofagectomías (aunque se realizaron 63 por hallazgo intraoperatorio de tumoración irrecusable en uno de los procedimientos) y una gastrectomía total ampliada a esófago distal. Tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica, 60.9% presentaron adenocarcinoma y 39.1% carcinoma escamoso.

La técnica quirúrgica según tipo histológico, abordaje y tipo de linfadenectomía se recoge en la **Tabla 6**. En las esofagectomías tipo Mc.Keown y transhiatales, el abordaje fue preferiblemente MIE, mientras que en la esofagectomía Ivor-Lewis fue híbrido.

	Mc. Keown n= 25 (39.1)	Ivor-Lewis n= 24 (37.5)	Transhiatal n= 14 (21.8)	Gastrectomía total n=1 (1.6)	<i>p</i>	Global n= 64 (100)
Histología						
<i>Adenocarcinoma</i>	10 (40)	22 (91.7)	6 (42.9)	1 (100)	<0.05	39 (60.9)
<i>Escamoso</i>	15 (60)	2 (8.3)	8 (57.1)	0		25 (39.1)
Abordaje						
<i>Abierto</i>	1 (4)	4 (16.7)	3 (21.4)	1 (100)		9 (14.1)
<i>Híbrido</i>	4 (16)	12 (50)	0	0	<0.05	16 (25)
<i>MIE</i>	20 (80)	8 (33.3)	11 (78.6)	0		39 (60.9)
Linfadenectomía						
<i>Inferior a estándar</i>	1 (4)	0	14 (100)	0		15 (23.4)
<i>Estándar</i>	24 (96)	24 (100)	0	1 (100)	<0.05	49 (76.5)
<i>Extendida</i>	0	0	0	0		0

Tabla 6: Tipo histológico, tipo de acceso y tipo de linfadenectomía según técnica quirúrgica realizada en los pacientes sometidos a cirugía directa. En la tabla se recogen los pacientes sometidos a esofagectomía con éxito. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

En los pacientes sometidos a esofagectomía, se realizó anastomosis cervical en el 61.9% de los casos y torácica en el 38.1%. El 98.4% de las reconstrucciones fueron realizadas utilizando plastia gástrica y 1.6% plastia de colon izquierdo por presentar gastrectomía previa. En el 12.7% de los casos se realizó yeyunostomía de alimentación y en el 41.3% de las plastias gástricas se asoció piloroplastia.

II. Resultado anatomopatológico

En el análisis anatomopatológico de los especímenes resecados, el tamaño medio de la lesión fue de 3.11 cm (0-7 cm), con una distancia de la lesión al margen proximal de 4.4 cm (0-13 cm) y linfadenectomía de 15.4 ganglios de media (0-36). El 87.5% de las cirugías fueron R0. De las cirugías R1, 5 lo fueron por afectación del margen circunferencial y 3 por afectación del margen esofágico proximal. El 23.4% presentaron invasión perineural y el 21.9% invasión linfovascular. Veintiséis por ciento presentaron tumores bien diferenciados, 39.1% moderadamente diferenciados, 25% mal diferenciados y en 9.4% se desconocía el grado de diferenciación. La **Tabla 7** recoge las características anatomopatológicas según tipo histológico.

	Adenocarcinoma n= 39	Carcinoma escamoso n= 25	<i>p</i>	Global n= 64
Grado de diferenciación				
<i>Gx</i>	5 (12.8)	1 (4)		6 (9.4)
<i>G1</i>	10 (25.6)	7 (28)	<i>ns</i>	17 (26.6)
<i>G2</i>	14 (35.9)	11 (44)		25 (39.1)
<i>G3</i>	10 (25.6)	6 (24)		16 (25)
Tamaño T (en cm)	3.22±1.8	2.93±1.1	<i>ns</i>	3.11±1.6
pT				
<i>pT0</i>	1 (2.6)	0		1 (0.6)
<i>pTis</i>	2 (5.1)	0		2 (3.1)
<i>pT1a</i>	4 (10.3)	0		4 (6.3)
<i>pT1b</i>	12 (30.8)	11 (44)	<i>ns</i>	23 (35.9)
<i>pT2</i>	5 (12.8)	6 (24)		11 (17.2)
<i>pT3</i>	11 (28.2)	8 (32)		19 (29.7)
<i>pT4a</i>	4 (10.3)	0		4 (6.3)
pN				
<i>pNx</i>	0	1 (4)		1 (1.6)
<i>pN0</i>	22 (56.4)	13 (52)		35 (54.7)
<i>pN1</i>	4 (10.3)	6 (24)	<i>ns</i>	10 (15.6)
<i>pN2</i>	6 (15.4)	3 (12)		9 (14.1)
<i>pN3</i>	7 (17.9)	2 (8)		9 (14.1)
N resecaos	17.15±7.2	12.76±6.8	<0.05	15.44±7.3
Invasión perineural	9 (23.1)	6 (24)	<i>ns</i>	15 (23.4)
Invasión linfovascular	9 (23.1)	5 (20)	<i>ns</i>	14 (21.9)
Estadio pTNM				
<i>X</i>	0	1 (4)		1 (1.6)
<i>O</i>	3 (7.7)	0		3 (4.7)
<i>IA</i>	4 (10.2)	0		4 (6.3)
<i>IB</i>	9 (23.1)	10 (40)		19 (19.7)
<i>IC</i>	2 (5.1)	0		2 (3.1)
<i>IIA</i>	1 (2.5)	2 (8)	<i>ns</i>	3 (4.7)
<i>IIB</i>	4 (10.2)	1 (4)		5 (7.8)
<i>IIIA</i>	1 (2.5)	2 (8)		3 (4.7)
<i>IIIB</i>	6 (15.4)	6 (24)		12 (18.8)
<i>IVA</i>	9 (23.1)	3 (12)		12 (18.8)
<i>IVB</i>	0	0		0

Tabla 7: Características anatomopatológicas de los pacientes sometidos a cirugía directa. Abreviaturas: *ns*: no significativo. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje. Variables continuas: valor medio±DE.

En 35.9% de los casos se realizó una linfadenectomía subóptima (<12 ganglios), con una media de 7.9 (0-11) ganglios resecaos en este subgrupo.

III. Complicaciones asociadas al tratamiento

El 35.9% de los pacientes no presentaron ninguna complicación postquirúrgica, 28.1% complicaciones menores, 26.5% mayores y 10.9% fallecieron en el postoperatorio a 30 días. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos histológicos pero sí tendencia a presentar menos complicaciones aquellos sometidos a esofagectomía Ivor-Lewis.

En la **Tabla 8** se recogen el tipo de complicaciones postquirúrgicas según la cirugía realizada.

	Mc. Keown n= 25	Ivor-Lewis n= 24	Transhiatal n= 14	Gastrectomía total ampliada n= 1	<i>p</i>	Global n= 64
Ninguna	6 (24)	15 (62.5)	2 (14.2)	0	0.05	23 (35.9)
Menores	7 (29.2)	3 (12.5)	6 (42.8)	1 (100)		18 (28.1)
Mayores	9 (36)	3 (12.5)	5 (35.7)	0		17 (26.5)
Fallecimiento	3 (12)	3 (12.5)	1 (7.1)	0		7 (10.9)

Tabla 8: Tasa de complicaciones postquirúrgicas según tipo histológico. Clasificación de las complicaciones en menores o mayores según la clasificación de Clavien-Dindo. Se recogen números absolutos y porcentajes.

La tasa de dehiscencia anastomótica global fue del 20.3%, del 25% en Mc.Keown, 16.6% en Ivor-Lewis y 21.4% en transhiatal.

Las complicaciones médicas mayores más frecuentes fueron las respiratorias, presentándose en el 28% de las esofagectomías Mc.Keown, en el 4.2% de los Ivor-Lewis y en el 28.6% de las transhiatales.

No se observaron diferencias en cuanto a complicaciones según el tipo de linfadenectomía realizada o tipo de abordaje quirúrgico.

IV. Tratamiento adyuvante

Tras el tratamiento quirúrgico, el 18.7% de los pacientes recibieron tratamiento complementario. El 91.7% fueron adenocarcinomas de esófago distal-UEG y 8.3% carcinoma escamoso localizado en tercio superior. El 56.4% fueron tumores mal diferenciados, con un tamaño medio de 4.17 cm. Hasta el 75% de los pacientes que recibieron adyuvancia presentaron estadios pT3/pT4 con 83.3% de afectación ganglionar, 50% de invasión perineural, 41.7% de invasión linfovascular y 28.3% fueron cirugías R1. El tratamiento adyuvante se realizó con QTRDT en el 83.3% de los casos y únicamente con QT en el resto.

V. Seguimiento

De los 64 pacientes intervenidos, se realizó seguimiento al 100% de los que superaron el postoperatorio. De éstos, el 45.6% presentaron recidiva a los 11.5 meses de mediana (1-59 meses). En la **Tabla 9** se recoge el tipo de recidiva según histología. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre tipos histológicos en cuanto a número o tipo de recidiva. Tampoco hubo diferencias entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía y los que no; $p=0.686$.

	Adenocarcinoma n= 14 (53.8)	Carcinoma escamoso n= 12 (46.2)	<i>p</i>	Global n= 26
Tipo de recidiva				
<i>Local</i>	1 (7.1)	3 (25)	<i>ns</i>	4 (15.4)
<i>Regional</i>	2 (14.3)	2 (16.7)		4 (15.4)
<i>Distancia</i>	7 (50)	3 (25)		10 (38.5)
<i>Mixta</i>	4 (28.6)	4 (33.3)		8 (30.8)

Tabla 9: Tipo de recidiva según tipo histológico. Abreviaturas: *ns*: no significativo. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

Entre los pacientes con recidiva el arsenal terapéutico incluyó diferentes posibilidades: tratamiento sintomático (42.3%), QT paliativa (34.6%), QTRDT (11.5%) o tratamiento endoscópico (7.7%).

D. Grupo de tratamiento QTRDT neoadyuvante y cirugía

I. Técnica quirúrgica

Ciento sesenta y un pacientes (40.7% del total) fueron candidatos a recibir tratamiento con QTRDT neoadyuvante y cirugía. Hubo 4 muertes tóxicas (2.48%) por efectos adversos del tratamiento sistémico y 10 (6.2%) no fueron sometidos a cirugía por rechazo de tratamiento por parte del paciente o por mala condición física tras el tratamiento neoadyuvante. Dos pacientes presentaron intraoperatoriamente carcinomatosis peritoneal, 2 pacientes presentaron metástasis hepática y 1 fue irresecable, por lo que no fueron sometidos a cirugía. En la **Figura 27** se recoge el diagrama de los pacientes.

Pacientes candidatos a QTRDT neoadyuvante y cirugía

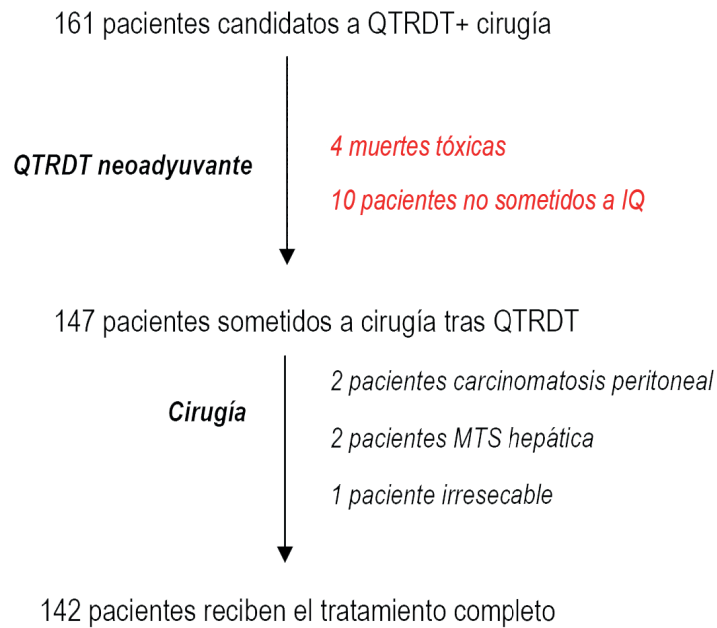


Figura 27: Esquema de los pacientes sometidos a QTRDT neoadyuvante y cirugía. Abreviaturas: QTRDT: quimioradioterapia; IQ: intervención quirúrgica; MTS: metástasis.

El 100% de los pacientes se trató con esofagectomía. Un 47.9% fueron esofagectomías tipo Mc.Keown, 40.1% esofagectomías Ivor-Lewis y 12% transhiatales. El abordaje y tipo de linfadenectomía asociada se recoge en la **Tabla 10**. El tiempo medio desde finalizar el tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía fue de 6.62 semanas (2-12).

	Mc. Keown n= 68 (47.9)	Ivor-Lewis n= 57 (40.1)	Transhiatal n= 17 (12)	<i>p</i>	Global n= 142
Histología					
<i>Adenocarcinoma</i>	9 (13.2)	51 (89.5)	10 (58.8)	<0.05	70 (49.3)
<i>Escamoso</i>	59 (86.8)	6 (10.5)	7 (41.2)		72 (50.7)
Abordaje					
<i>Abierto</i>	3 (4.4)	7 (12.3)	8 (47.1)		18 (12.7)
<i>Híbrido</i>	4 (5.9)	30 (52.6)	0	<0.05	24 (16.9)
<i>MIE</i>	61 (89.7)	20 (35.1)	9 (52.9)		100 (70.4)
Linfadenectomía					
<i>Inferior a estándar</i>	2 (2.9)	0	16 (94.1)		18 (12.7)
<i>Estándar</i>	64 (94.1)	57 (100)	1 (5.9)	<0.05	122 (85.9)
<i>Extendida</i>	2 (2.9)	0	0		2 (1.4)

Tabla 10: Tabla de histología, abordaje y tipo de linfadenectomía según la cirugía realizada tras neoadyuvancia con QTRDT. Variables categóricas: valor absoluto y porcentaje.

En el 59.2% se realizó una anastomosis cervical, en 40.1% torácica y en 1 paciente sometido a esofagectomía Mc.Keown no se realizó anastomosis ni linfadenectomía por una lesión bronquial intraoperatoria, dejando esofagostoma y yeyunostomía de alimentación. El 85.1% de las plastias fueron realizadas con estómago, 1.9% con colon y 0.6% con yeyuno.

En el 7.8% se realizó yeyunostomía de alimentación y en el 54% de las plastias gástricas se asoció piloro-plastia. La linfadenectomía asociada fue inferior a la estándar en el 100% de los abordajes transhiatales. En las esofagectomías tipo Mc.Keown e Ivor-Lewis la linfadenectomía realizada fue estándar, a excepción de 2 pacientes con técnica de Mc.Keown donde realizamos linfadenectomía extendida.

II. Resultado anatomopatológico

En el análisis de los especímenes resecados, el tamaño medio de la lesión fue de 3.1 cm (0-9 cm), con una distancia de la lesión al margen proximal de 4.9 cm (0.6-20 cm) y con una media de 11.6 ganglios resecados (1-29). El 97.2% de las cirugías fueron R0. Tres cirugías (1.9%) fueron R1, dos de ellas por margen circunferencial afecto y una por margen proximal esofágico afecto. El 5.6% presentaron invasión perineural y 4.9% invasión linfovascular. En el 66.2% de los pacientes no se conocía el grado de diferenciación tumoral, 6.3% presentaron tumores bien diferenciados, 20.4% moderadamente diferenciados y 7% mal diferenciados. En la **Tabla 11** se recogen las características anatomopatológicas de estos pacientes según el tipo histológico.

	Adenocarcinoma n= 70 (49.3)	Carcinoma escamoso n= 72 (50.7)	p	Global n= 142
Grado de diferenciación				
Gx	44 (62.9)	50 (69.4)	ns	94 (66.2)
G1	6 (8.3)	3 (4.2)		9 (6.3)
G2	13 (18.6)	16 (22.2)		29 (20.4)
G3	7 (10)	3 (4.2)		10 (7)
Tamaño T (en cm)	3.32±1.5	2.86±1.4	ns	3.09±1.5
ypT				
ypT0	19 (27.1)	25 (34.7)	ns	44 (31)
ypT1	10 (14.3)	14 (19.4)		24 (16.9)
ypT2	17 (24.3)	16 (22.2)		33 (23.2)
ypT3	22 (31.4)	14 (19.4)		36 (25.4)
ypT4a	2 (2.9)	2 (2.8)		4 (2.8)
ypT4b	0	1 (1.4)		1 (0.7)
ypN				
ypN0	43 (61.4)	50 (69.4)	ns	93 (65.5)
ypN1	16 (22.9)	18 (25)		34 (23.9)
ypN2	10 (14.3)	4 (5.6)		14 (9.9)
ypN3	1 (1.4)	0		1 (0.7)
N resecaos	12.1±5.7	11.1±6.1	ns	11.6±5.9
Invasión perineural	7 (20)	1 (1.4)	<0.05	8 (5.6)
Invasión linfovascular	4 (5.7)	3 (4.2)	ns	7 (4.9)
Grado de regresión				
Mandard 1	20 (28.6)	25 (34.7)	ns	45 (31.7)
Mandard 2	22 (31.4)	23 (31.9)		45 (31.7)
Mandard 3	16 (22.9)	15 (20.8)		31 (21.8)
Mandard 4	8 (11.4)	6 (8.3)		14 (9.9)
Mandard 5	4 (5.7)	3 (4.2)		7 (4.9)
Estadio ypTNM				
Estadio I	33 (47.1)	43 (59.7)	ns	76 (53.5)
Estadio II	10 (14.3)	5 (6.9)		15 (10.6)
Estadio IIIA	10 (14.3)	10 (13.9)		20 (14.1)
Estadio IIIB	14 (20)	11 (15.3)		25 (17.6)
Estadio IVA	3 (4.3)	3 (4.2)		6 (4.2)
Estadio IVB	0	0		0

Tabla 11: Tabla de características anatomopatológicas según histología. Abreviaturas: ns: no significativo. Variables categóricas: valor absoluto y porcentaje. Variables continuas: valor medio ± DE.

Hasta el 31.7% de los pacientes presentaron regresión tumoral completa en la pieza quirúrgica. Según el tipo histológico, los pacientes con carcinoma escamoso presentaron tasas de regresión completa superiores sin alcanzar la significación estadística.

El 52.8% de los pacientes presentaron linfadenectomía subóptima, con una media de 7 ganglios resecaos en este subgrupo (1-11).

III. Complicaciones asociadas al tratamiento

Se diferenciaron las complicaciones derivadas del tratamiento neoadyuvante y las derivadas propiamente de la cirugía.

Respecto a las complicaciones derivadas del tratamiento neoadyuvante, el 44% de los pacientes no presentaron toxicidad mientras que un 2.5% fallecieron por complicaciones derivadas del mismo. Del resto, la mayoría de pacientes presentaron toxicidad hematológica (29%) o gastrointestinal (25.6%) y de grado 2 (41.9%) o 3 (27.9%). No hubo diferencias en cuanto a tipo o grado de toxicidad entre histologías.

El 25.4% de los pacientes no presentaron ninguna complicación postquirúrgica, 31.7% menores, 32.4% mayores y 10.6% fallecieron en el postoperatorio a 30 días (**Tabla 12**). Las diferencias entre tipos histológicos no fueron significativas, sin embargo sí lo fueron según la técnica quirúrgica realizada y el tipo de abordaje. La esofagectomía transhiatal presentó complicaciones mayores hasta en el 47.1% de los casos, mientras que en la esofagectomía Ivor-Lewis fue del 26.3%.

	Mc. Keown n= 68 (47.9)	Ivor-Lewis n= 57 (40.1)	Transhiatal n= 17 (12)	<i>p</i>	Global n= 142
Ninguna	12 (17.6)	23 (40.4)	1 (5.9)	<0.05	36 (25.4)
Menores	22 (32.3)	17 (29.8)	6 (35.3)		45 (31.7)
Mayores	23 (33.8)	15 (26.3)	8 (47.1)		46 (32.4)
Fallecimiento	11 (16.2)	2 (3.5)	2 (11.8)		15 (10.6%)

Tabla 12: Tasa de complicaciones postquirúrgicas según tipo de cirugía. Clasificación de las complicaciones en menores o mayores según la clasificación de Clavien-Dindo. Se recogen números absolutos y porcentajes.

La tasa de dehiscencia anastomótica fue del 20.6% en la esofagectomía Mc.Keown, del 29.8% en la de Ivor-Lewis y del 29.4% en la transhiatal.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en número o severidad de complicaciones postquirúrgicas entre aquellos pacientes que presentaron toxicidad al tratamiento y los que no; $p=0.890$. Sí se observó una tasa superior de complicaciones mayores en aquellos pacientes intervenidos por abordaje abierto (66.6%) frente a los pacientes sometidos a abordaje MIE (27%) o híbrido (29.2%); $p<0.05$. Las diferencias en mortalidad según abordaje quirúrgico no alcanzaron la significación estadística.

IV. Seguimiento

De los 142 pacientes que completaron el tratamiento, hubo un 10.5% de muertes postoperatorias a 30 días y un 1.4% a 90 días. Los 125 pacientes restantes pasaron a seguimiento, de los cuales presentaron recidiva el 54.4%, con una mediana desde la fecha de fin de tratamiento (fecha de la cirugía) hasta la recidiva de 10 meses (1-101 meses). En **Tabla 13** se recoge el tipo de recidiva según histología. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre tipos histológicos en cuanto a número o tipo de recidiva.

	Adenocarcinoma n= 38 (55.9)	Carcinoma escamoso n= 30 (44.1)	p	Global n= 68
Tipo de recidiva				
<i>Local</i>	1 (2.6)	4 (13.3)		5 (7.4)
<i>Regional</i>	6 (15.8)	2 (6.7)	<i>ns</i>	8 (11.8)
<i>Distancia</i>	25 (65.8)	19 (63.3)		44 (64.7)
<i>Mixta</i>	6 (15.8)	5 (16.7)		11 (16.2)

Tabla 13: Tasa de recidiva y tipo de recidiva según tipo histológico. Abreviaturas: *ns*: no significativo. Variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje.

De los 68 pacientes con recidiva, 30.9% realizó tratamiento sintomático, 5.9% tratamiento con *stent* paliativo de la recidiva local, 42.6% tratamiento con QT paliativa, 8.8% con QTRDT y 4.4% con RDT paliativa. Cinco pacientes fueron intervenidos de recidiva por metástasis en diferentes órganos sólidos.

E. Grupo de QT y cirugía

I. Técnica quirúrgica

Cuatro pacientes (1% del total) fueron tratados con QT y posterior cirugía, dos de ellos por no ser candidatos a radioterapia por gran volumen tumoral y 2 por realizar la neoadyuvancia en otro centro y seguir otro protocolo. Ninguno de los pacientes presentó toxicidad al tratamiento y el 100% de los pacientes completó la neoadyuvancia.

Se realizó 1 esofagectomía tipo Mc.Keown mínimamente invasiva, 2 esofagectomías Ivor-Lewis (una abierta y otra híbrida) y 1 transhiatal abierta.

En 2 pacientes se realizó anastomosis cervical y en los otros 2 torácica. En 3 casos se realizó la reconstrucción del tránsito mediante gastroplastia y en 1 mediante coloplastia, asociándose en este caso una yeyunostomía de alimentación. En los pacientes que se realizó gastroplastia, se asoció piloroplastia.

La linfadenectomía fue inferior a la estándar en el abordaje transhiatal mientras que en el resto de pacientes se realizó una linfadenectomía estándar.

II. Resultado anatomopatológico

En el análisis anatomopatológico el tamaño medio de la lesión fue de 5.9 cm (1.5-12 cm), con una distancia de la lesión al margen proximal de 5.1 cm (4-8 cm) y con una media de 10.3 ganglios resecaos (3-15). El 100% de las cirugías fueron R0. Dos pacientes presentaron invasión linfovascular. Todos los pacientes presentaron neoplasias moderadamente diferenciadas a excepción de 1 que se desconocía. Dos pacientes presentaron linfadenectomía subóptima, con 5.5 ganglios de media (3-8). En la **Tabla 14** se recogen las características anatomopatológicas y el grado de regresión Mandard que presentaban las piezas quirúrgicas.

	Adenocarcinoma n= 3 (75)	Carcinoma escamoso n= 1 (25)	p	Global n= 4
Grado de diferenciación				
Gx	0	1 (100)	<0.05	1 (25)
G1	0	0		0
G2	3 (100)	0		3 (75)
G3	0	0		0
Tamaño T (en cm)	7.2±5.3	2	ns	5.9±5
ypT				
ypT0	0	0	ns	0
ypT1	0	1 (100)		1 (25)
ypT2	1 (33.3)	0		1 (25)
ypT3	2 (66.7)	0		2 (50)
ypT4a	0	0		0
ypT4b	0	0		0
ypN				
ypN0	2 (66.7)	1 (100)	ns	3 (75)
ypN1	0	0		0
ypN2	1 (33.3)	0		1 (25)
ypN3	0	0		0
N resecaados	8.7±6	15	ns	10.3±5.9
Invasión perineural	0	0	ns	0
Invasión linfovascular	2 (66.7)	0	ns	2 (50)
Grado de regresión				
Mandard 1	0	0	ns	0
Mandard 2	0	1 (100)		1 (25)
Mandard 3	0	0		0
Mandard 4	2 (66.7)	0		2 (50)
Mandard 5	1 (33.3)	0		1 (25)
Estadaje ypTNM				
I	0	1 (100)	ns	1 (25)
II	2 (66.7)	0		2 (50)
IIIA	0	0		0
IIIB	1 (33.3)	0		1 (25)
IVA	0	0		0
IVB	0	0		0

Tabla 14: Tabla de características anatomopatológicas según histología. Abreviaturas: ns: no significativo. Variables categóricas: valor absoluto y porcentaje. Variables cuantitativas: valor medio±DE.

III. Complicaciones asociadas al tratamiento

En este grupo de pacientes ninguno presentó complicaciones derivadas del tratamiento neoadyuvante. En cuanto a las complicaciones derivadas de la cirugía, hubo un paciente con complicación menor y tres con mayores, con una tasa de dehiscencia anastomótica del 50%. No hubo fallecimientos en este grupo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre tipos histológicos.

IV. Seguimiento

De los cuatro pacientes, dos pacientes con adenocarcinoma presentaron recidiva durante el seguimiento, uno a nivel local tratada con QTRDT y otra a distancia tratada con QT paliativa. La recidiva se presentó a los 11 meses de media (5-17).

F. Grupo de QTRDT radical

I. Tratamiento recibido

Ciento cincuenta y dos pacientes (38.5% del global) fueron candidatos a tratamiento con QTRDT radical. El 3.9% no finalizaron el tratamiento por efectos adversos o mala tolerancia y el 9.9% fallecieron por toxicidad.

II. Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento de los pacientes que no fallecieron por toxicidad se evaluó con una TC toracoabdominopélvica de control al mes de finalizar el tratamiento y se clasificó según los criterios RECIST. El tipo de respuesta se recoge en la **Tabla 15**.

	Adenocarcinoma n= 27 (19.7)	Carcinoma escamoso n= 110 (80.3)	p	Global n= 137
Respuesta				
<i>Ninguna</i>	3 (11.1)	18 (16.4)	<i>ns</i>	21 (15.3)
<i>Parcial</i>	13 (48.1)	50 (45.5)		63 (46)
<i>Completa</i>	8 (29.6)	40 (36.4)		48 (35)
<i>Progresión</i>	3 (11.1)	2 (1.8)		5 (3.6)

Tabla 15: Tipo de respuesta al tratamiento del grupo tratado con QTRDT radical. Abreviaturas: *ns*: no significativo. Variables categóricas: valor absoluto (porcentaje).

III. Complicaciones asociadas al tratamiento

De los 152 pacientes sometidos a tratamiento con QTRDT radical, 15 (9.9%) fallecieron por efectos adversos del tratamiento. De los pacientes que sobrevivieron al tratamiento, el 38.7% no presentaron ningún tipo de toxicidad. La toxicidad gastrointestinal fue la más presente, hasta en un 18.4% de los casos, siendo en la mayoría de casos de grado 2.

Por tipos histológicos, el 64.5% de los pacientes con adenocarcinoma presentaron algún tipo de toxicidad mientras que en el carcinoma escamoso fueron el 58.7%, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la severidad pero sí en el tipo de toxicidad. La toxicidad pulmonar fue más frecuente en el adenocarcinoma (30% *versus* 7% en el carcinoma escamoso) mientras que la toxicidad gastrointestinal fue más frecuente en el carcinoma escamoso (38% *versus* 10% en el adenocarcinoma).

IV. Seguimiento

De los 137 pacientes que pasaron a seguimiento, el 44.5% presentaron recidiva apareciendo de mediana a los 7 meses (0-66).

El 11.7% presentó recidiva local, 16.1% a distancia y 16.8% mixta. El tratamiento recibido fue sintomático en el 12.4%, colocación de *stent* paliativo por disfagia en 13.1%, 13.9% recibieron tratamiento con QT paliativa, 2.2% con RDT paliativa, 1.5% con QTRDT paliativa y 1.5% con cirugía de metástasis.

4. Análisis de supervivencia y creación del nomograma

Se realizó el análisis univariado y multivariado de factores relacionados con la SLE y SCE para los distintos tratamientos recibidos. Para ello se analizaron los 3 grupos principales; sometidos a cirugía directa, sometidos a QTRDT neoadyuvante y posterior cirugía y pacientes tratados con QTRDT radical. Se generaron las curvas de supervivencia y posteriormente se crearon los nomogramas de SLE y SCE además de la calibración de los mismos a 1, 3 y 5 años.

A. Grupo de cirugía directa

I. Análisis de SLE

Sesenta y cuatro pacientes fueron tratados con cirugía directa. De éstos, 10.9% fallecieron dentro de los 30 días postoperatorios. De los 57 restantes, el 45.6% presentó recidiva durante el seguimiento, con una mediana de seguimiento global de 40 meses (3-187 meses). La mediana de tiempo hasta la aparición de la recidiva fue de 11.5 meses (1-59 meses).

Las variables pronósticas de SLE identificadas en el análisis univariado fueron el diagnóstico previo de EB, grado de diferenciación tumoral de la biopsia, acceso quirúrgico, invasión perineural y linfoscavular, tamaño tumoral, número de ganglios afectos, estadiaje pN y ratio ganglionar (**Anexo V**).

Los pacientes sin diagnóstico conocido de EB presentaron mayor riesgo de recidiva, considerándose la presencia de EB factor protector, disminuyendo el riesgo hasta un 63% respecto a los pacientes sin EB.

Los pacientes con tumores mal diferenciados en la biopsia endoscópica también presentaron peor SLE respecto a aquellos con tumores bien o moderadamente diferenciados.

Por otro lado, el abordaje abierto se relacionó con la recidiva, diagnosticándose un 71.4% de recidivas en cirugía abierta *versus* 37.8% en MIE y 53.8% en el grupo híbrido.

En cuanto a las variables anatomopatológicas, la presencia de invasión linfovascular, perineural, tamaño tumoral ≥ 3.5 cm, mayor número de ganglios afectos y ratio ganglionar se relacionaron con el riesgo de desarrollar recidiva. El ratio ganglionar fue la variable con mayor peso pronóstico en este grupo, aumentando el riesgo de recidiva hasta 18 veces en el análisis univariado.

En el **Anexo V** se incluye el análisis univariado y en la **Tabla 16** se muestran las variables relacionadas con la SLE tanto en el análisis univariado como multivariado.

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Grado diferenciación biopsia						
<i>Bien</i>		Referencia	0.010		Referencia	0.000
<i>Moderado</i>	1.945	0.58-6.48	0.277	4.41	1.18-16.45	0.028
<i>Mal</i>	4.408	1.00-20.21	0.056	6.70	1.41-31.78	0.017
<i>Desconocido</i>	0.622	0.19-1.95	0.417	0.54	0.17-1.73	0.307
Ratio ganglionar	18.04	4.31-75.50	0.000	77.36	13.26-451.15	0.000

Tabla 16: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SLE en los pacientes sometidos a cirugía directa. Variables categóricas: valor absoluto y porcentaje. Variables cuantitativas: media \pm DE.

En la **Tabla 17** se muestran las tasas de SLE a 1,3 y 5 años. La **Figura 28** muestra las curvas de SLE por tipo histológico y la **Figura 29** por estadiaje pTNM. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tipos histológicos pero sí entre estadiajes tumorales; $p < 0.05$.

Tasas de SLE	
1 año	75.1%
3 años	59.2%
5 años	50.1%

Tabla 17: Tasas de SLE a 1,3 y 5 años de los pacientes sometidos a cirugía directa.

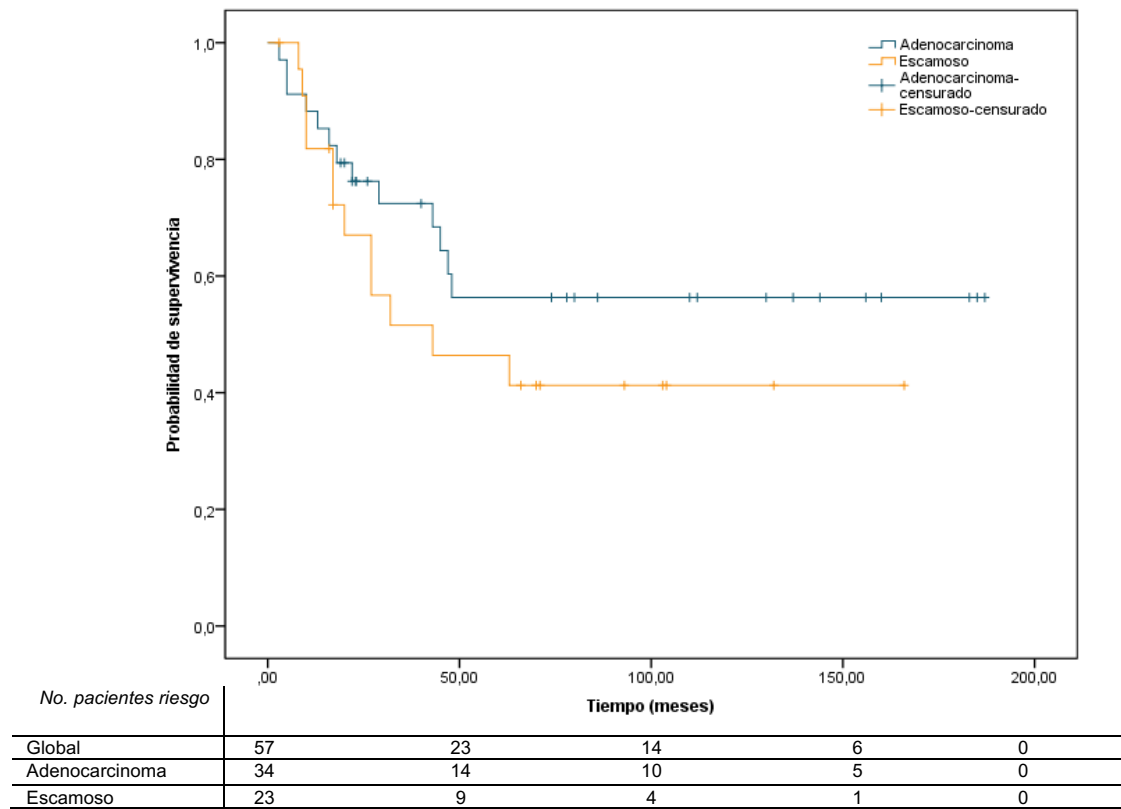
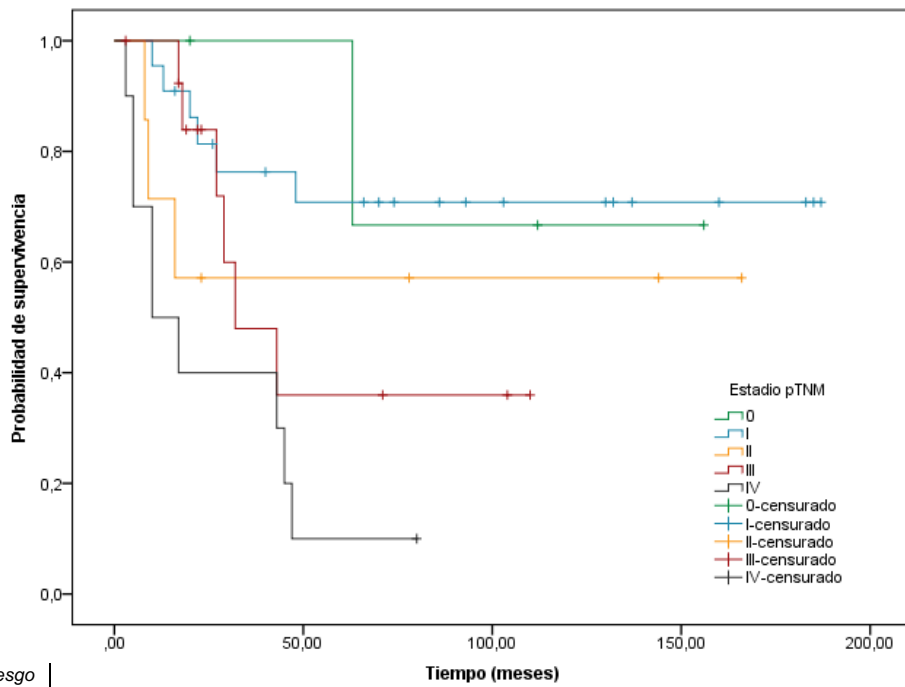


Figura 28: Curvas de Kaplan Meier. Función de SLE de los pacientes sometidos a cirugía directa según tipo histológico.



No. pacientes riesgo	Tiempo (meses)				
Global	57	23	14	6	0
Estadio 0	4	3	1	0	0
Estadio I	22	13	9	4	0
Estadio II	7	3	2	1	0
Estadio III	14	3	2	1	0
Estadio IV	10	1	0	0	0

Figura 29: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a cirugía directa por estadio pTNM.

Por último, en la Figura 30 se adjunta el nomograma pronóstico de SLE del grupo de cirugía directa y su calibración a 1, 3 y 5 años en la Figura 31.

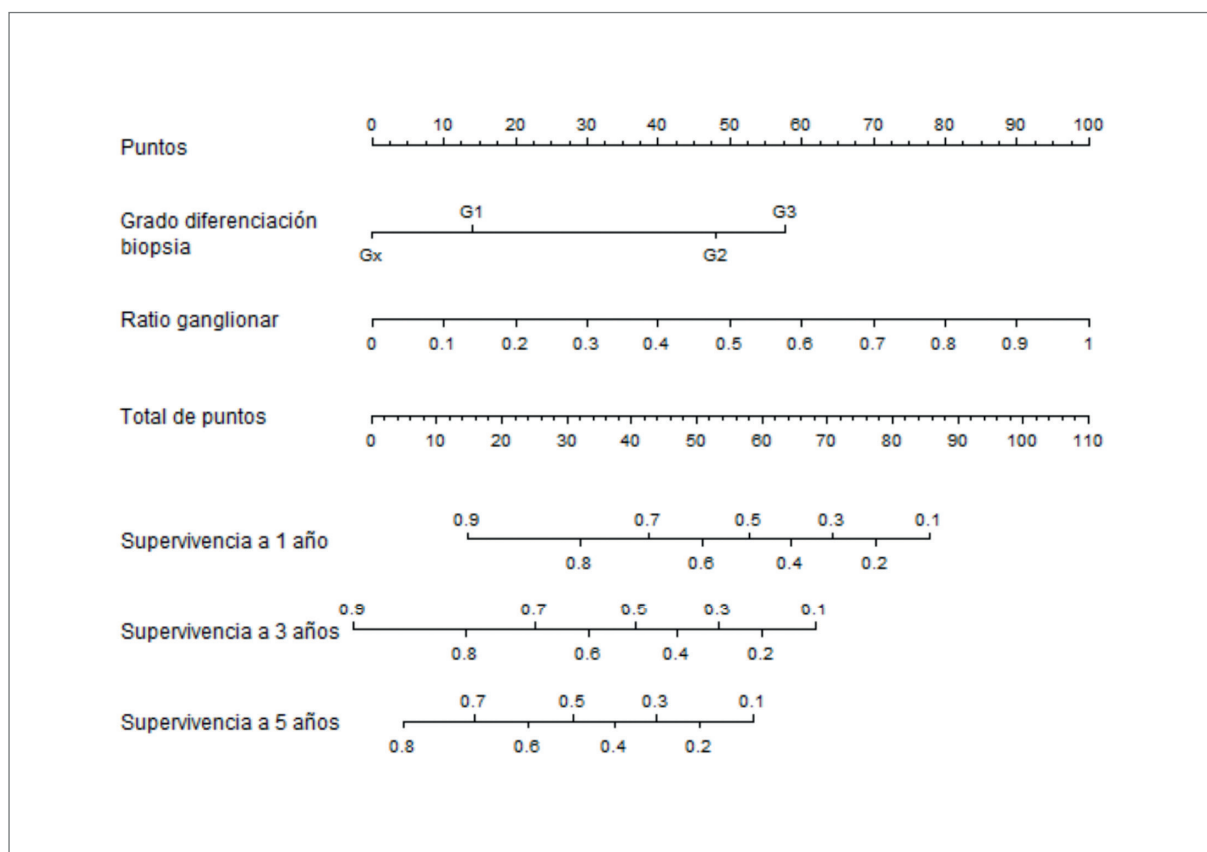


Figura 30: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a cirugía directa.

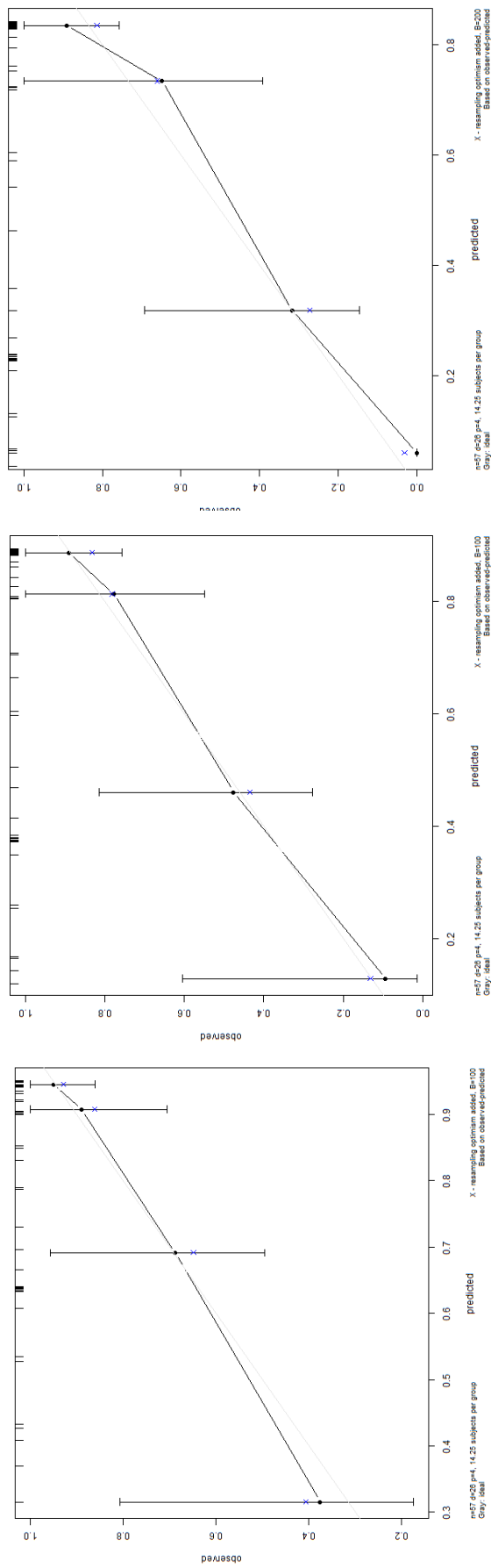


Figura 31: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años.

II. Análisis de SCE

Se realizó el análisis univariado (**Anexo VI**) y multivariado (**Tabla 18**) de los factores relacionados con la SCE. De los 58 pacientes en seguimiento, 25 (43.1%) fallecieron por la enfermedad durante el periodo de estudio.

Las variables pronósticas de SCE identificadas fueron el antecedente de EB, grado de diferenciación tumoral de la biopsia endoscópica, acceso quirúrgico, presencia de invasión perineural y linfovascular, tamaño tumoral, número de ganglios afectos, estadiaje pN y ratio ganglionar.

Nuevamente los pacientes con EB presentaron riesgo menor de fallecer por la enfermedad, considerándose un factor protector. Aquellos pacientes sin EB presentaron un riesgo aumentado de fallecer 69 veces.

Los pacientes que presentaron tumores mal diferenciados en la biopsia endoscópica también presentaron peores tasas de SCE. De nuevo el abordaje MIE se relacionó con mejor pronóstico respecto al abordaje abierto o híbrido.

En cuanto a las variables anatomopatológicas, la presencia de invasión perineural o linfovascular, tamaño tumoral superior o igual a 3.5 cm, número de ganglios afectos, estadiaje pN y ratio ganglionar se relacionaron con la supervivencia. El ratio ganglionar fue también la variable con mayor peso pronóstico, aumentando el riesgo de fallecer hasta 21 veces en el análisis univariado (**Anexo VI**).

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Grado diferenciación biopsia						
<i>Bien</i>		Referencia	0.010		Referencia	0.001
<i>Moderado</i>	1.78	0.54-5.95	0.345	2.21	0.54-9.02	0.269
<i>Mal</i>	3.64	1.02-16.72	0.097	4.50	1.16-21.87	0.062
<i>Desconocido</i>	0.52	0.16-1.66	0.273	0.19	0.05-0.79	0.022
Ratio ganglionar	21.21	4.80-93.69	0.000	38.45	7.51-196.77	0.000

Tabla 18: Análisis uni y multivariado de las variables que influyen en la SCE en los pacientes sometidos a cirugía directa.

Se calcularon las tasas de SCE que se recogen en la **Tabla 19** y las curvas de SCE según tipo histológico en la **Figura 32**, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos; $p=0.286$. La **Figura 33** muestran las curvas de supervivencia según estadiaje patológico. En este caso sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estadios; $p<0.05$.

Tasas de SCE	
1 año	85.7%
3 años	63.9%
5 años	52.5%

Tabla 19: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años en los pacientes sometidos a cirugía directa.

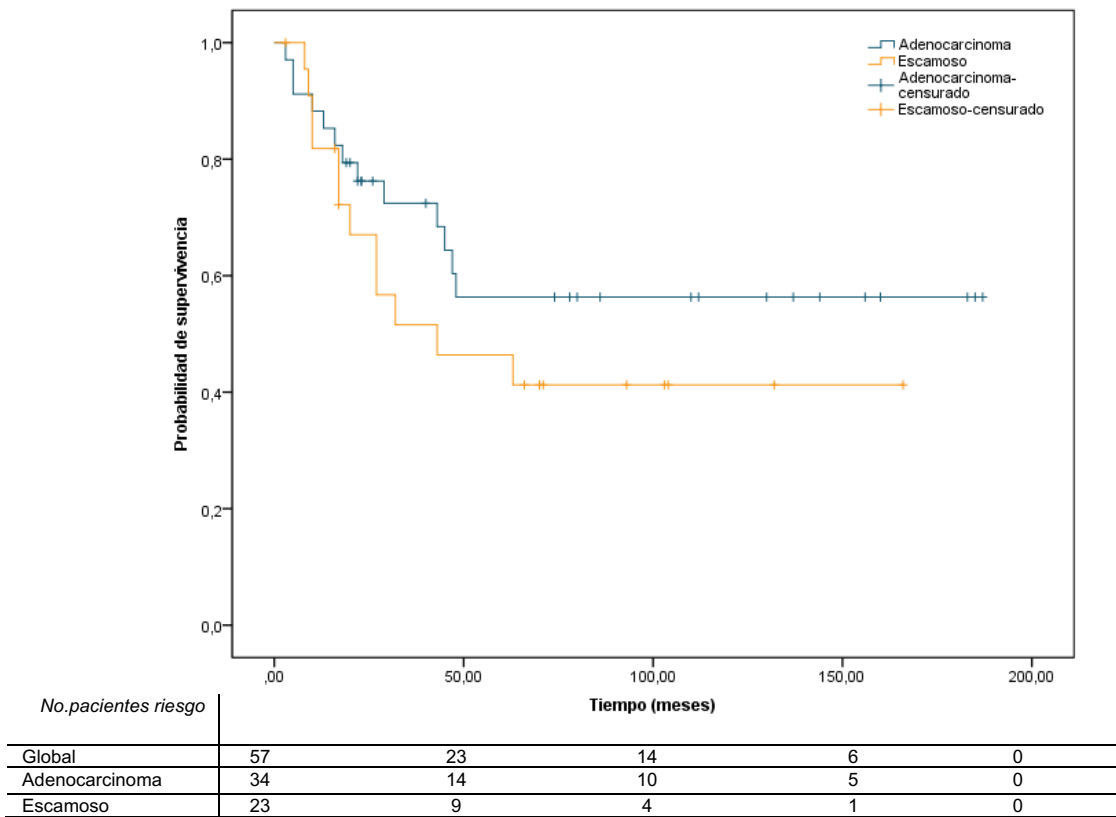


Figura 32: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a cirugía directa según tipo histológico.

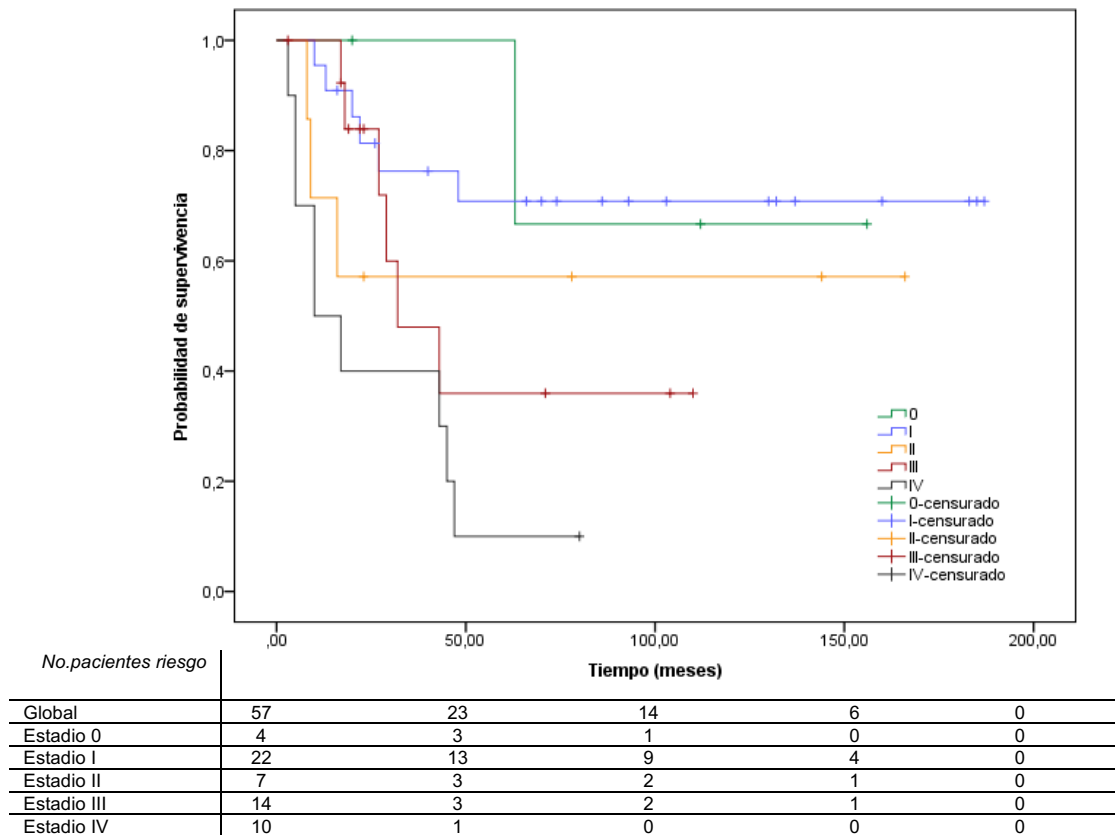


Figura 33: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a cirugía directa según estadiaje pTNM.

En la Figura 34 se adjunta el nomograma pronóstico de SCE del grupo de cirugía directa y su calibración a 1, 3 y 5 años (Figura 35).

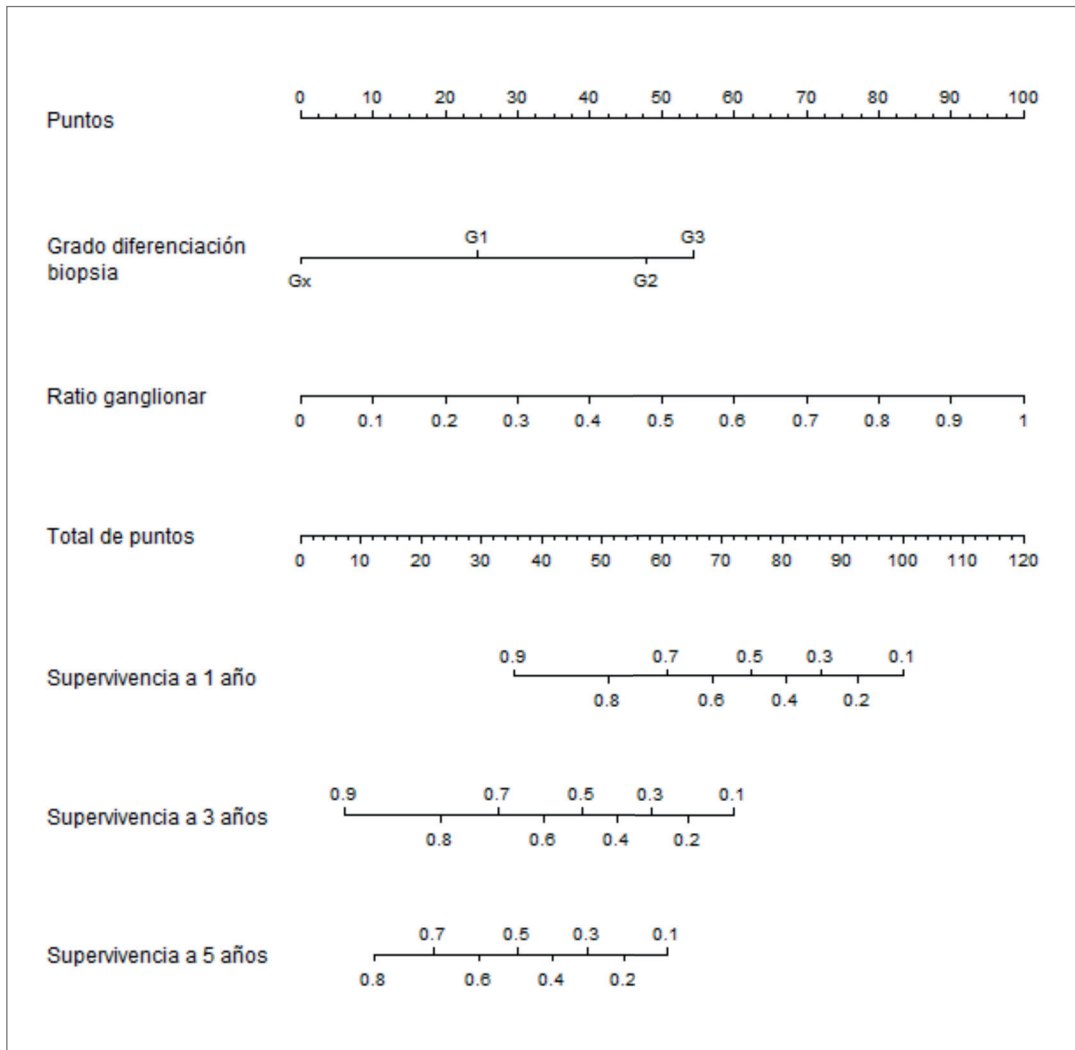


Figura 34: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a cirugía directa.

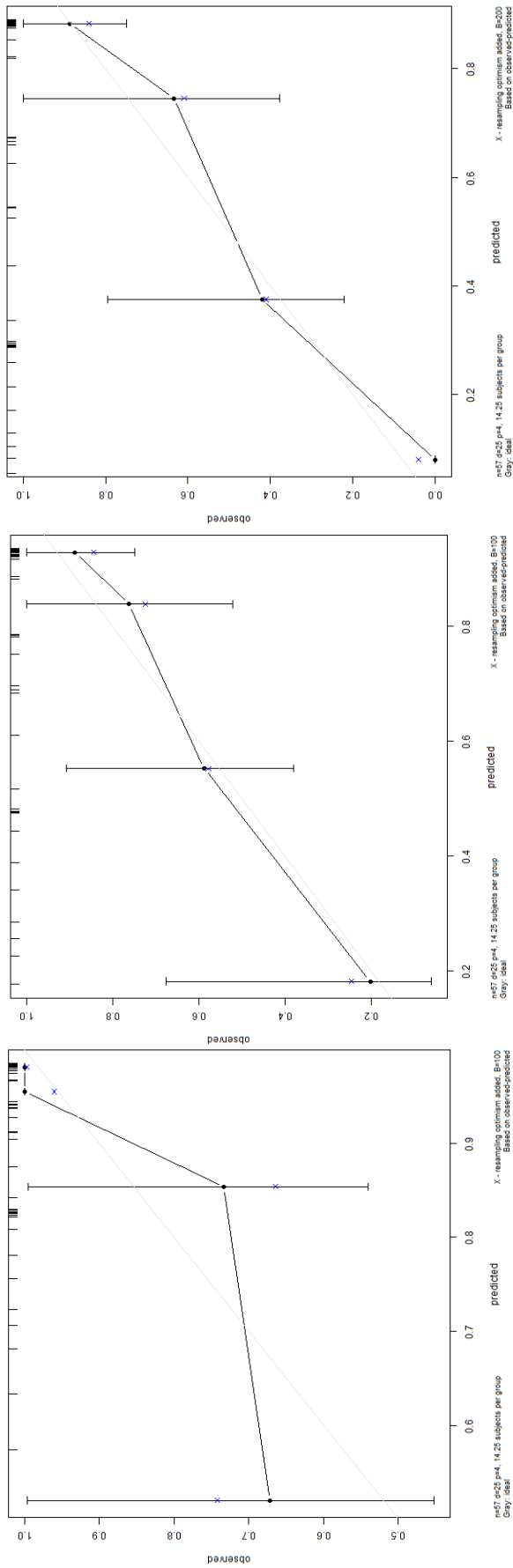


Figura 35: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años.

B. Grupo de QTRDT neoadyuvante y cirugía

I. Análisis de SLE

Ciento cuarenta y dos pacientes completaron el tratamiento con QTRDT y cirugía. Hubo 15 muertes postoperatorias a 30 días y 2 muertes a 90 días. Los 125 pacientes restantes pasaron a seguimiento, de los cuales 54.4% presentaron recidiva, con una mediana de 10 meses (1-101 meses) desde la fecha de fin de tratamiento hasta la recidiva.

En el análisis univariado, el tipo de toxicidad al tratamiento neoadyuvante, tipo de esofagectomía, reingreso, grado de diferenciación tumoral, presencia de invasión perineural y linfovascular, estadiaje ypT, número de ganglios afectos, estadiaje ypN, ratio ganglionar, estadiaje ypTNM y grado de regresión de Mandard fueron variables estadísticamente significativas (**Anexo VII**).

Los pacientes que presentaron toxicidad pulmonar durante el tratamiento tuvieron un riesgo de recidiva aumentado casi 3 veces. Por otro lado, los pacientes sometidos a esofagectomía transhiatal y aquellos que requirieron reingreso a 30 días también presentaron peores tasas de SLE.

Respecto a las variables anatomopatológicas, los tumores mal diferenciados, con invasión perineural y/o linfovascular, mayor número de ganglios afectos, ratio ganglionar >0.2 y estadios ypTNM más avanzados presentaron mayor riesgo de recidiva. En este grupo terapéutico cabe destacar que la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante se consideró factor pronóstico. Los pacientes con respuesta escasa o nula presentaron un riesgo de desarrollar recidiva aumentado entre 2 y 3 veces.

En la **Tabla 20** se recogen las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado y multivariado.

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Grado diferenciación						
AP						
<i>Bien</i>		Referencia	0.000		Referencia	0.011
<i>Moderado</i>	1.16	0.42-3.22	0.778	1.22	0.43-3.41	0.699
<i>Mal</i>	4.65	1.52-14.20	0.007	3.46	1.10-10.90	0.034
<i>Desconocido</i>	0.81	0.32-2.05	0.654	0.87	0.34-2.22	0.778
Ratio ganglionar						
≤0.2		Referencia			Referencia	
>0.2	3.19	1.85-5.52	0.000	2.55	1.42-4.59	0.002

Tabla 20: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la recidiva en los pacientes sometidos a QTRDT+IQ.

Se calcularon las tasas de SLE a 1,3 y 5 años (Tabla 21). La Figura 36 muestra las curvas de SLE según tipo histológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos; $p=0.158$. La Figura 37 muestra las curvas de SLE por tipo estadio ypTNM donde sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estadios; $p<0.05$.

Tasas de SLE	
1 año	67.3%
3 años	45.4%
5 años	41.5%

Tabla 21: Tasas de SLE 1, 3 y 5 años en los pacientes sometidos a QTRDT+IQ.

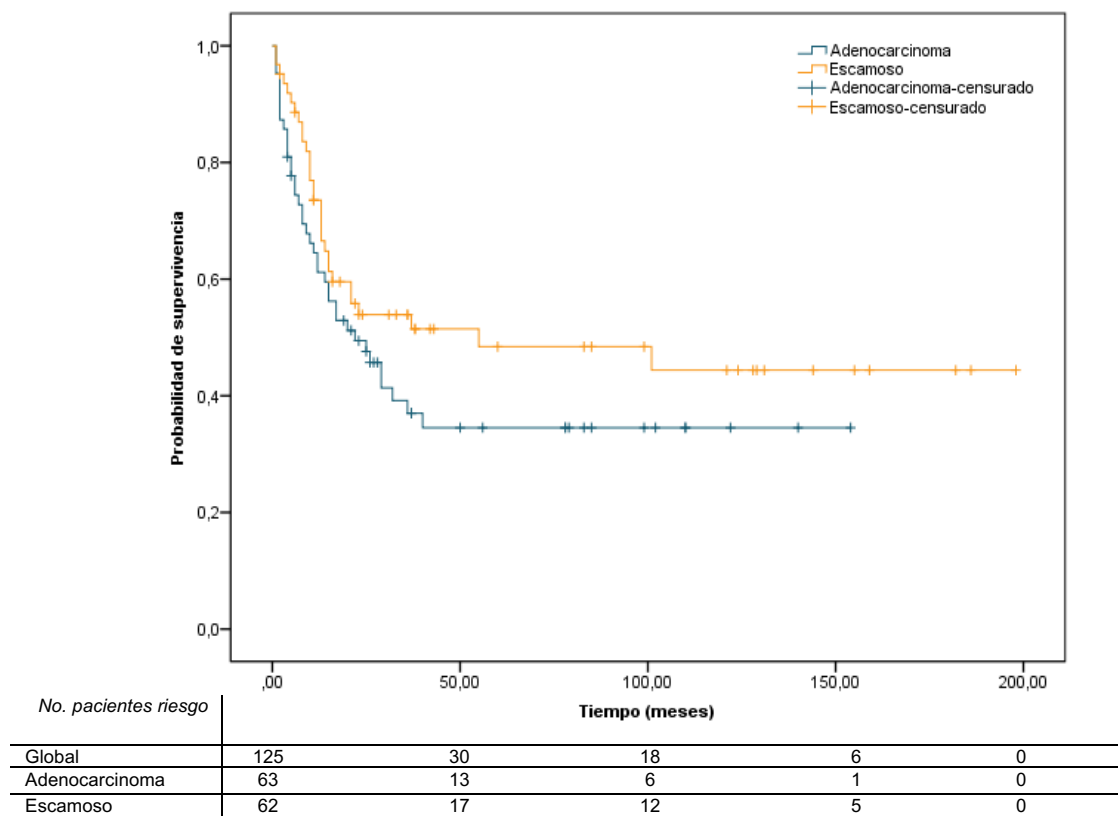


Figura 36: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según tipo histológico.

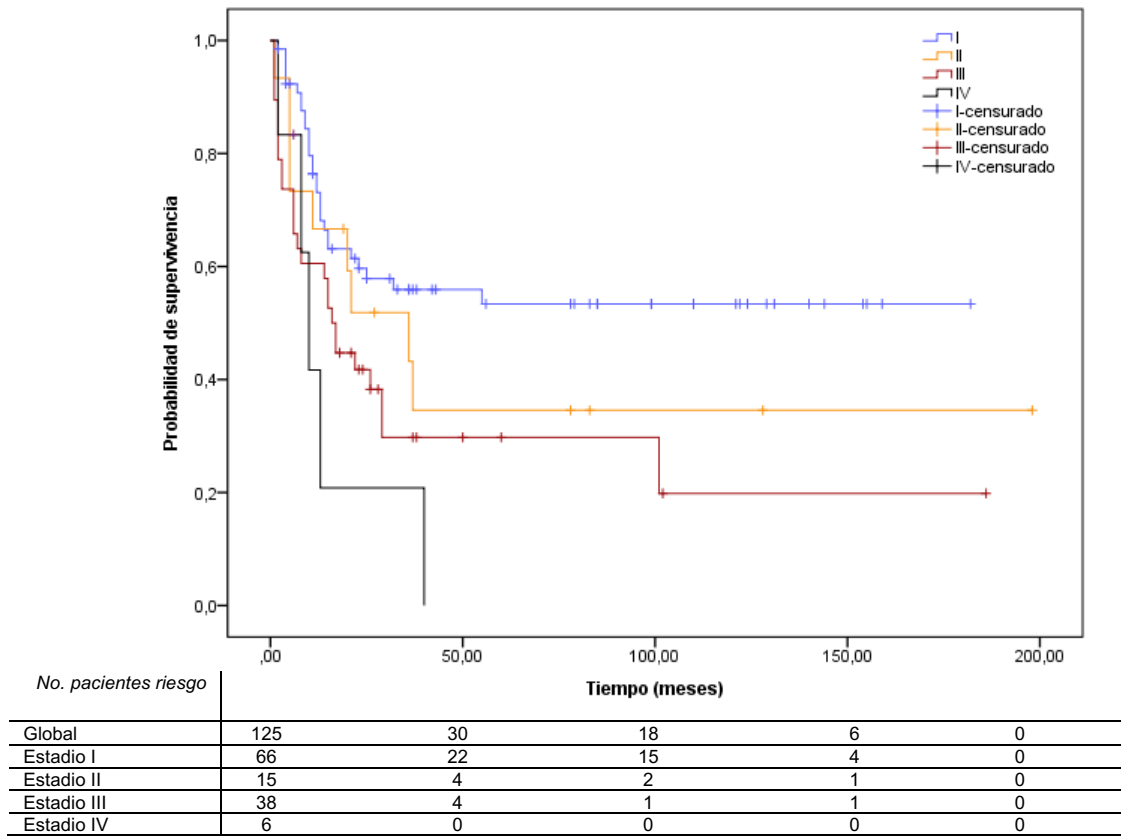


Figura 37: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según estadio y pTNM.

En la Figura 38 se adjunta el nomograma de SLE del grupo de pacientes sometidos a QTRDT y cirugía y en la Figura 39 su calibración a 1, 3 y 5 años.

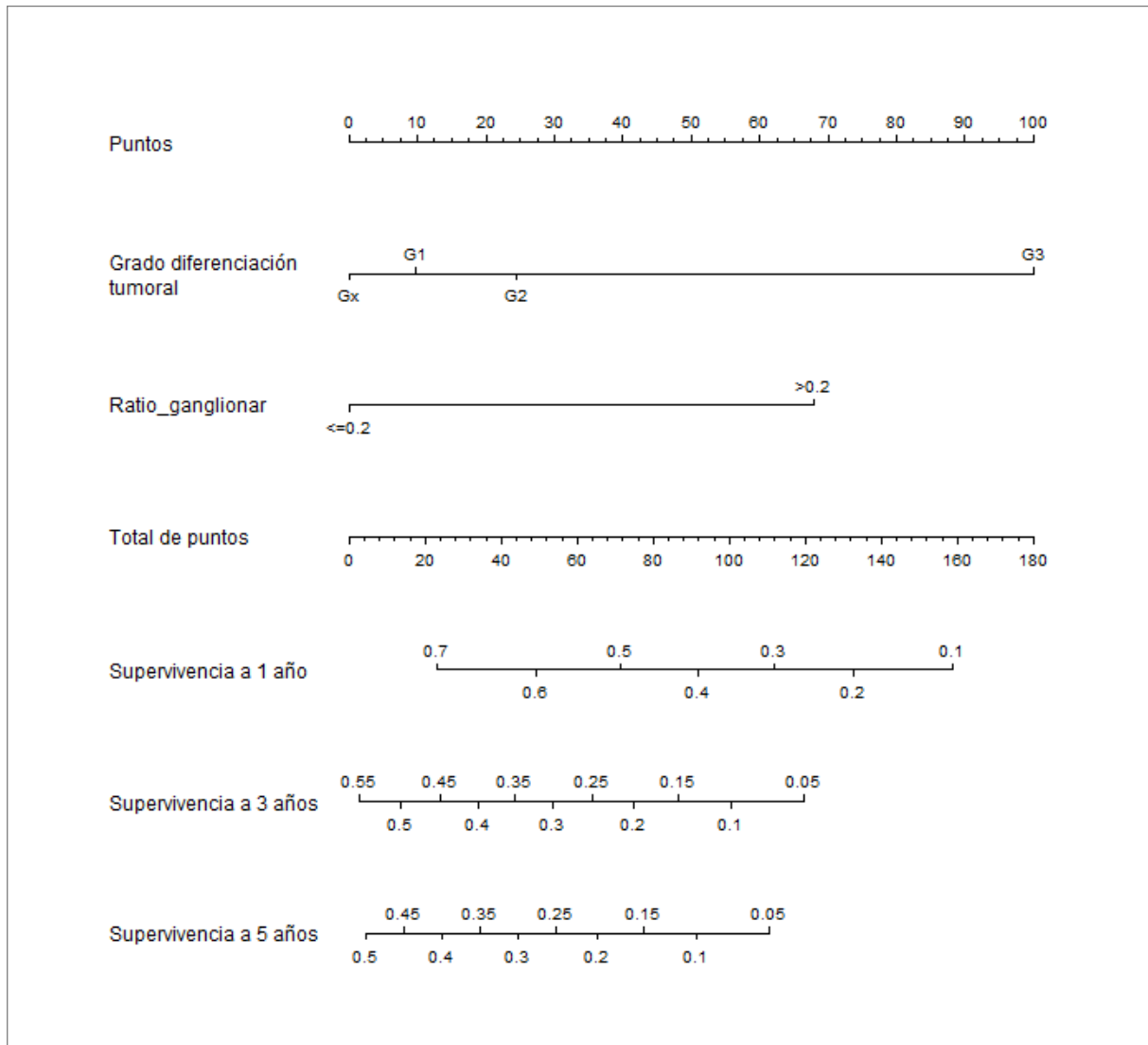


Figura 38: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a QTRDT+IQ.

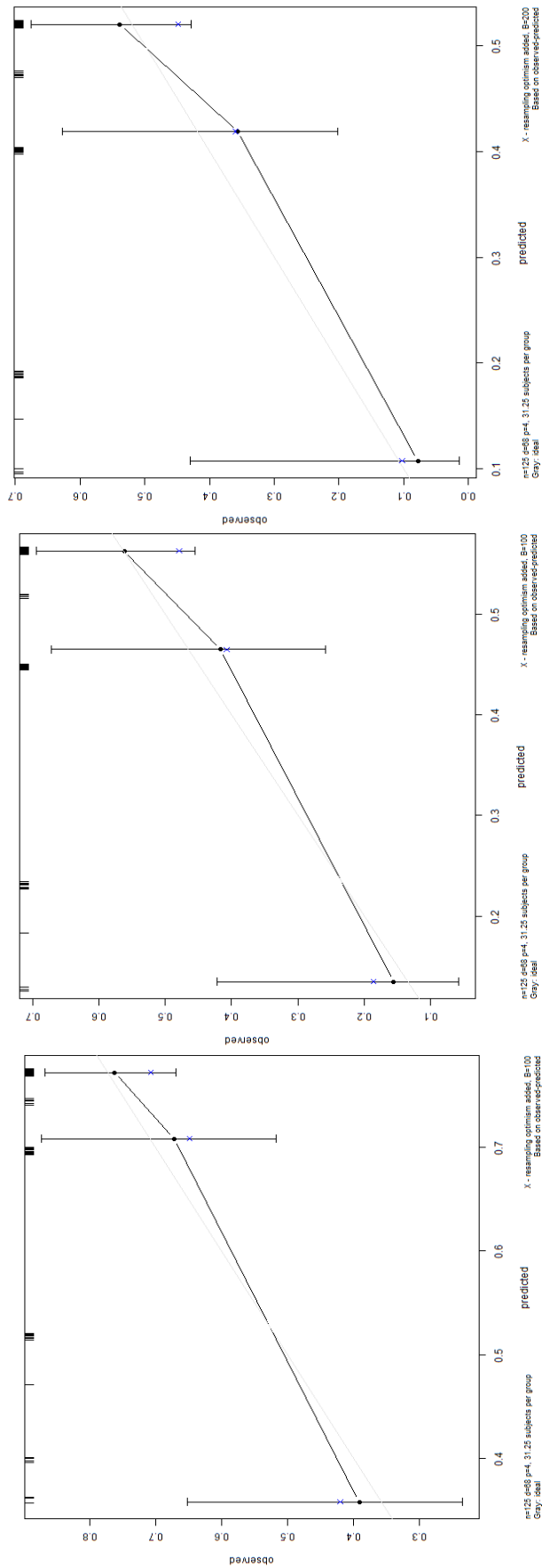


Figura 39: Curvas de calibración del nomograma: derecha a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años.

II. Análisis de SCE

De los 125 pacientes que pasaron a seguimiento, 55 (44%) fallecieron por la enfermedad. Las variables relacionadas con la SCE fueron la toxicidad al tratamiento neoadyuvante, tipo de esofagectomía y linfadenectomía, reintegro, grado de diferenciación tumoral, invasión perineural y linfovascular, el estadiaje ypT, número de ganglios resecado, número de ganglios afectos, ratio ganglionar, estadiaje ypTNM y el grado de regresión tumoral de Mandard (**Anexo VIII**).

Aquellos pacientes que desarrollaron toxicidad pulmonar durante el tratamiento neoadyuvante presentaron riesgo 3.5 veces superior de fallecer por la enfermedad.

Los pacientes sometidos a esofagectomía transhiatal y con linfadenectomía inferior a la estándar o extendida presentaron peor SCE. Además, el reintegro aumentó el riesgo de fallecer por la enfermedad 2.3 veces.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los tumores mal diferenciados, con invasión perineural y/o linfovascular, mayor afectación ganglionar y estadios ypT/ypN más avanzados, presentaron peor SCE. En este grupo, el número de ganglios resecado también se relacionó con la supervivencia, presentando mejor SCE aquellos pacientes con mayor número de ganglios resecado (media de 9.58 ganglios en el grupo de pacientes fallecidos por la enfermedad *versus* 12.97 ganglios los que no fallecieron). Por último, los pacientes con tumor residual o ausencia de regresión en la pieza resecada presentaron peor pronóstico.

La **Tabla 22** muestra el análisis univariado y multivariado de las variables relacionadas con el fallecimiento por causa de la enfermedad.

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Invasión linfovascular						
<i>Sí vs No</i>	4.77	1.81-12.58	0.002	0.26	0.08-0.79	0.019
Estadio ypT						
<i>ypT0</i>		Referencia	0.016		Referencia	0.044
<i>ypT1</i>	0.85	0.35-2.05	0.723	0.75	0.30-1.86	0.534
<i>ypT2</i>	2.21	1.06-4.59	0.034	2.18	1.04-4.55	0.039
<i>ypT3</i>	1.41	0.66-3.01	0.370	0.81	0.34-1.89	0.620
<i>ypT4</i>	4.73	1.53-14.68	0.007	1.71	0.45-6.44	0.431
Estadio ypN						
<i>ypN0</i>		Referencia	0.000		Referencia	0.027
<i>ypN1</i>	1.45	0.76-2.74	0.250	1.53	0.79-2.97	0.205
<i>ypN2</i>	5.67	2.76-11.66	0.000	4.57	1.7-12.26	0.003
<i>ypN3</i>	0	0	0.980	0	0	0.980

Tabla 22: Análisis uni y multivariado de las variables que influyen en la SCE de los pacientes sometidos a QTRDT + IQ.

Se calcularon las tasas de SCE a 1, 3 y 5 años (Tabla 23). La Figura 40 muestra las curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ por tipo histológico, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos; $p=0.694$. La Figura 41 muestra las curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ por estadiaje ypTNM, observándose diferencias estadísticamente significativas entre estadios; <0.05 .

Tasas de SCE	
1 año	81.8%
3 años	57%
5 años	51.1%

Tabla 23: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años del grupo cometido a QTRDT+IQ.

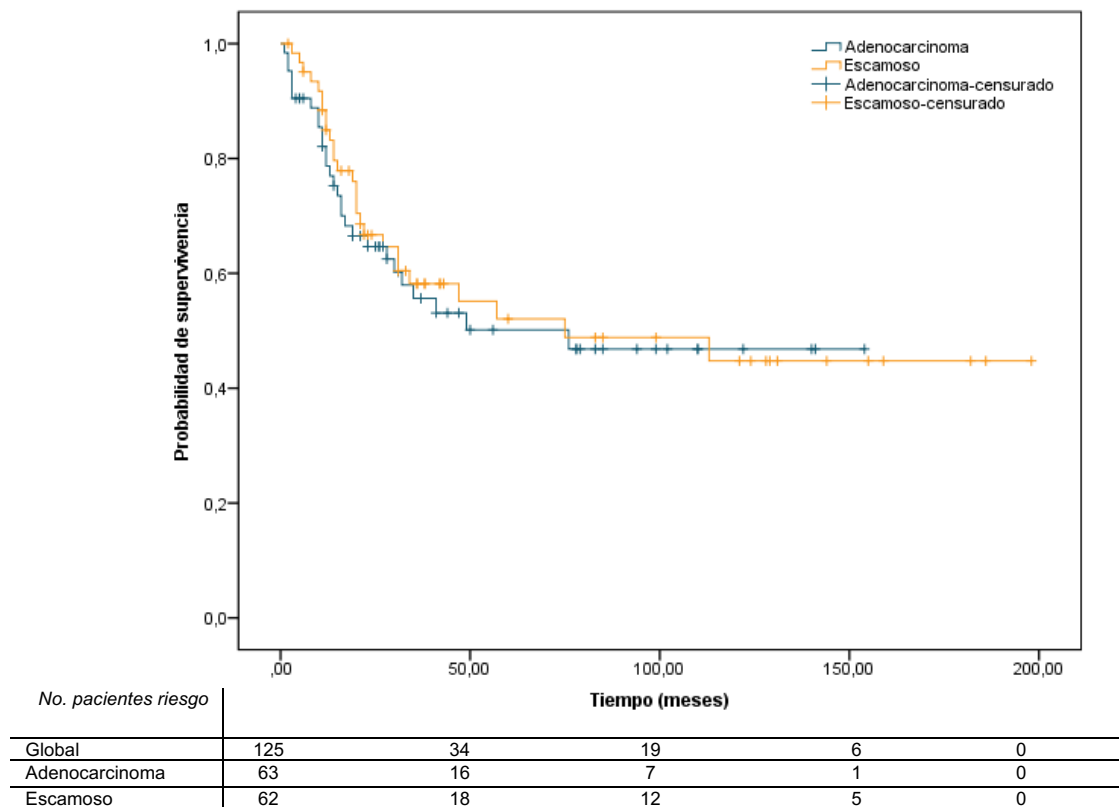


Figura 40: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según tipo histológico.

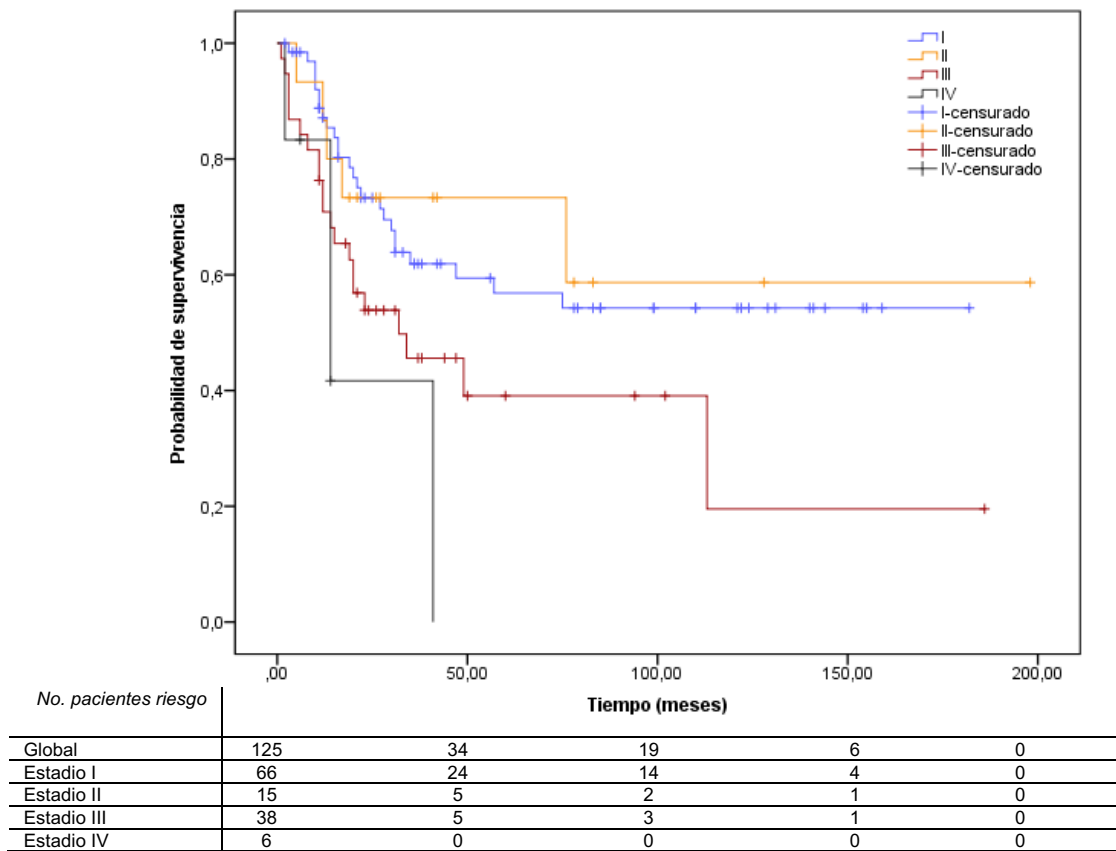


Figura 41: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT+IQ según estadiaje patológico ypTNM.

Por último, en la Figura 42 se muestra el nomograma de SCE del grupo de QTRDT+IQ y su calibración a 1,3 y 5 años en la Figura 43.

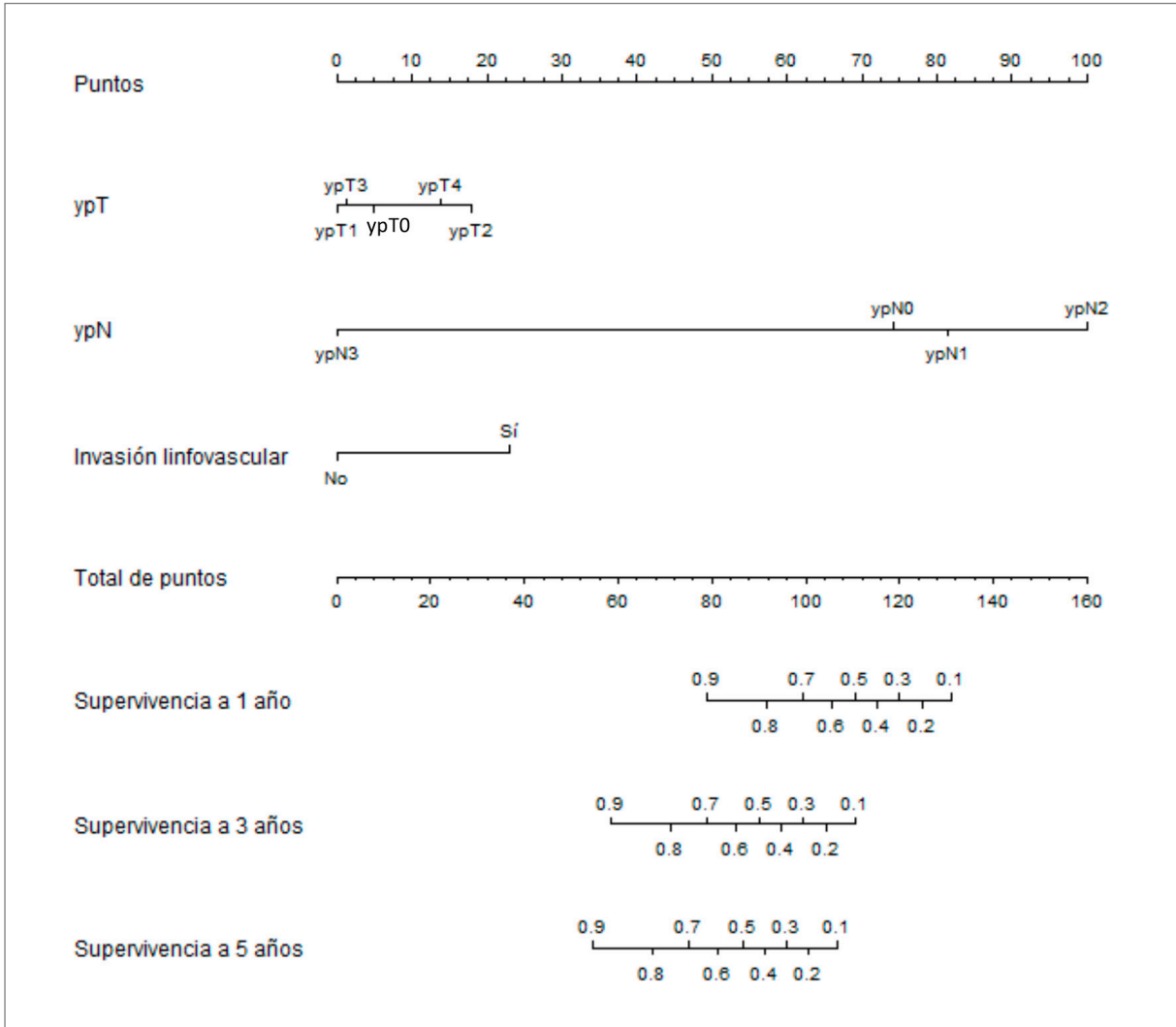


Figura 42: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a QTRDT+IQ.

C. Grupo tratado con QTRDT radical

I. Análisis de SLE

Ciento cincuenta y dos pacientes fueron sometidos a tratamiento con QTRDT radical. De éstos, 15 (9.9%) fallecieron por toxicidad al tratamiento. De los 137 restantes, se excluyeron 5 por presentar progresión en la TC de respuesta por lo que se consideraron con persistencia de enfermedad y no recidiva. De los restantes, 46.2% presentaron recidiva con una mediana de tiempo desde el fin de tratamiento hasta la aparición de recidiva de 7 meses (0-66).

El único factor relacionado con la recidiva en el análisis uni y multivariado fue la respuesta al tratamiento (Anexo IX, Tabla 24).

La respuesta completa en la TC se consideró un factor protector frente al desarrollo de recidiva, disminuyendo el riesgo un 77%.

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Respuesta tratamiento						
<i>Ninguna</i>		Referencia	0.000		Referencia	0.000
<i>Parcial</i>	0.69	0.34-1.43	0.321	0.69	0.34-1.43	0.322
<i>Completa</i>	0.23	0.10-0.52	0.000	0.23	0.10-0.52	0.000

Tabla 24: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SLE en los pacientes sometidos a QTRDT radical.

Las tasas de SLE a 1, 3 y 5 años se recogen en la Tabla 25. La Figura 44 recoge las curvas de SLE según tipo histológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas; $p=0.961$. Sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) según la respuesta radiológica al tratamiento (Figura 45).

Tasas de SLE	
1 año	62.6%
3 años	37.6%
5 años	32.7%

Tabla 25: Tasas de SLE a 1,3 y 5 años de los pacientes sometidos a QTRDT radical.

La Figura 46 adjunta el nomograma pronóstico de SLE del grupo de QTRDT radical y la Figura 47 su calibración a 1, 3 y 5 años.

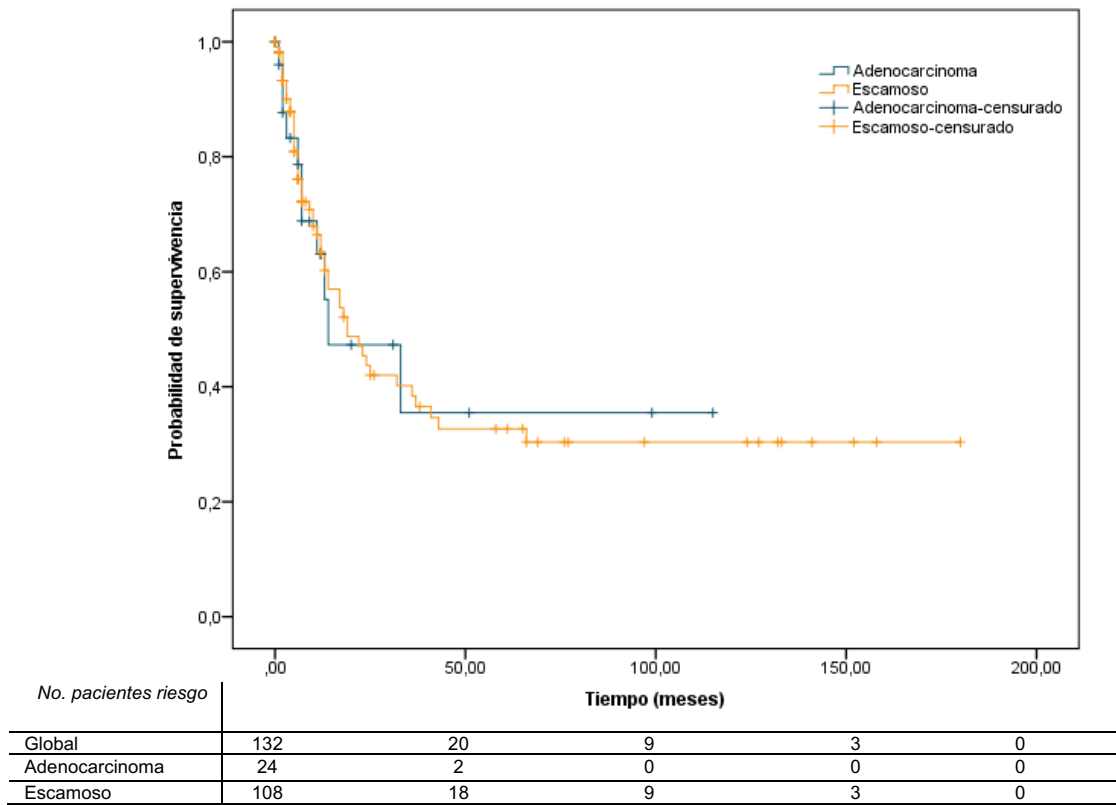


Figura 44: Curvas de SLE de los pacientes sometidos a QTRDT radical por tipo histológico.

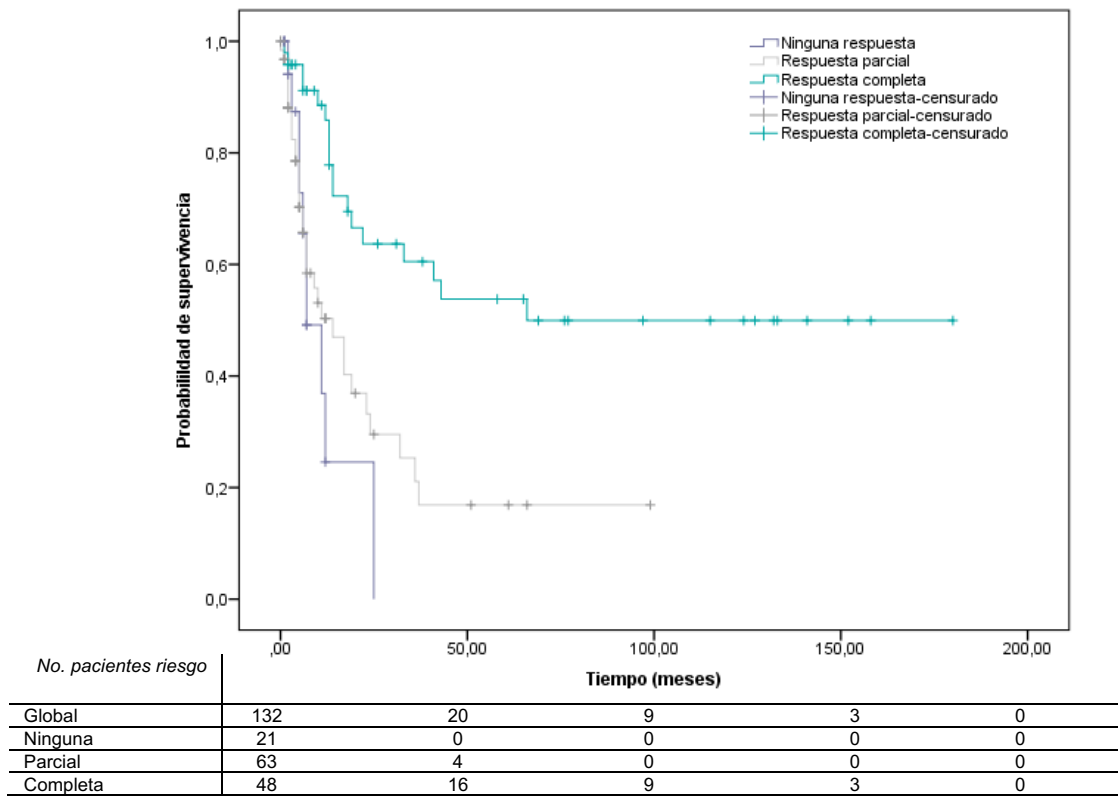


Figura 45: Curvas de SLE a de los pacientes sometidos a QTRDT radical por tipo de respuesta al tratamiento.

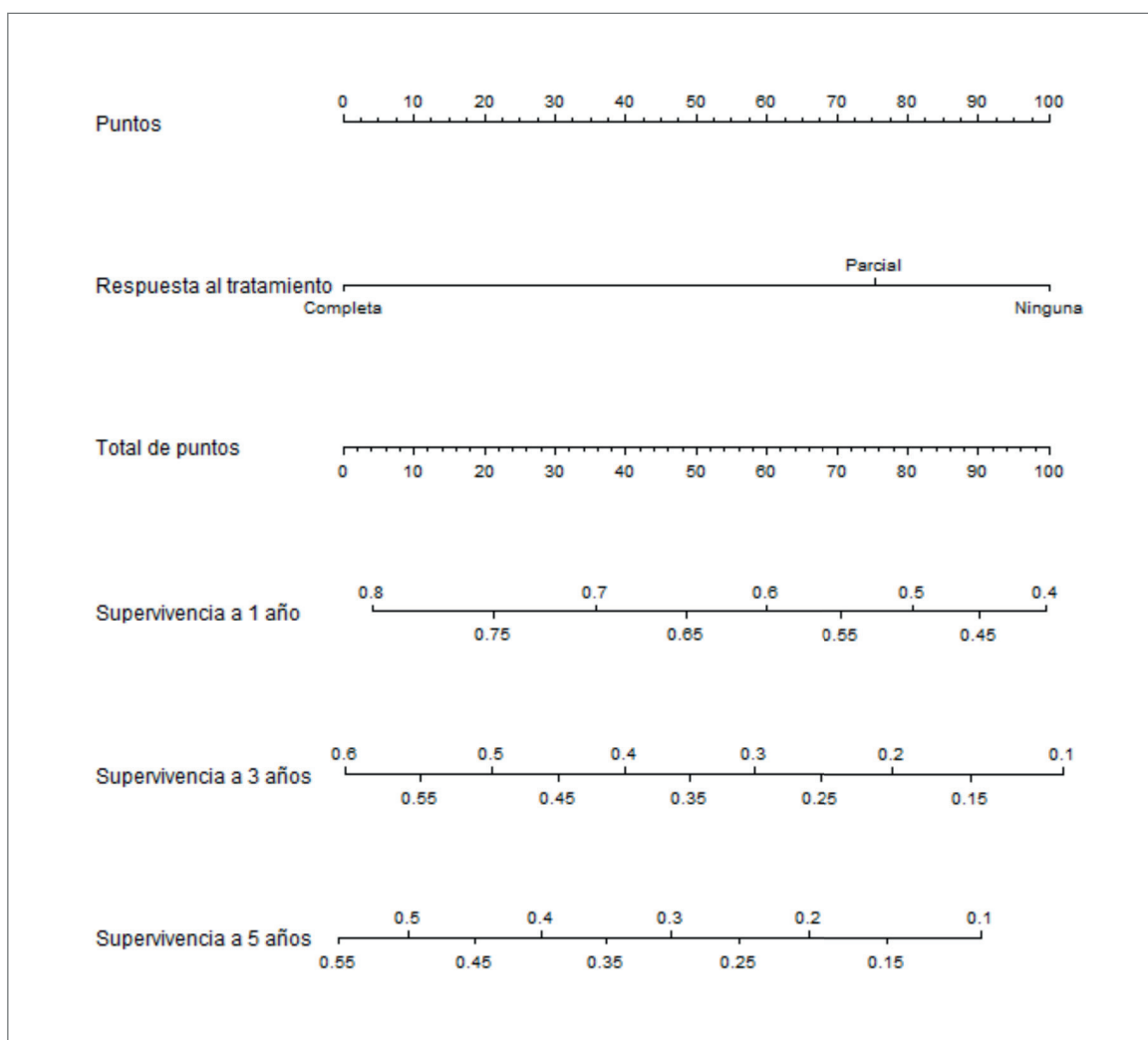


Figura 46: Nomograma pronóstico de SLE en pacientes sometidos a QTRDT radical.

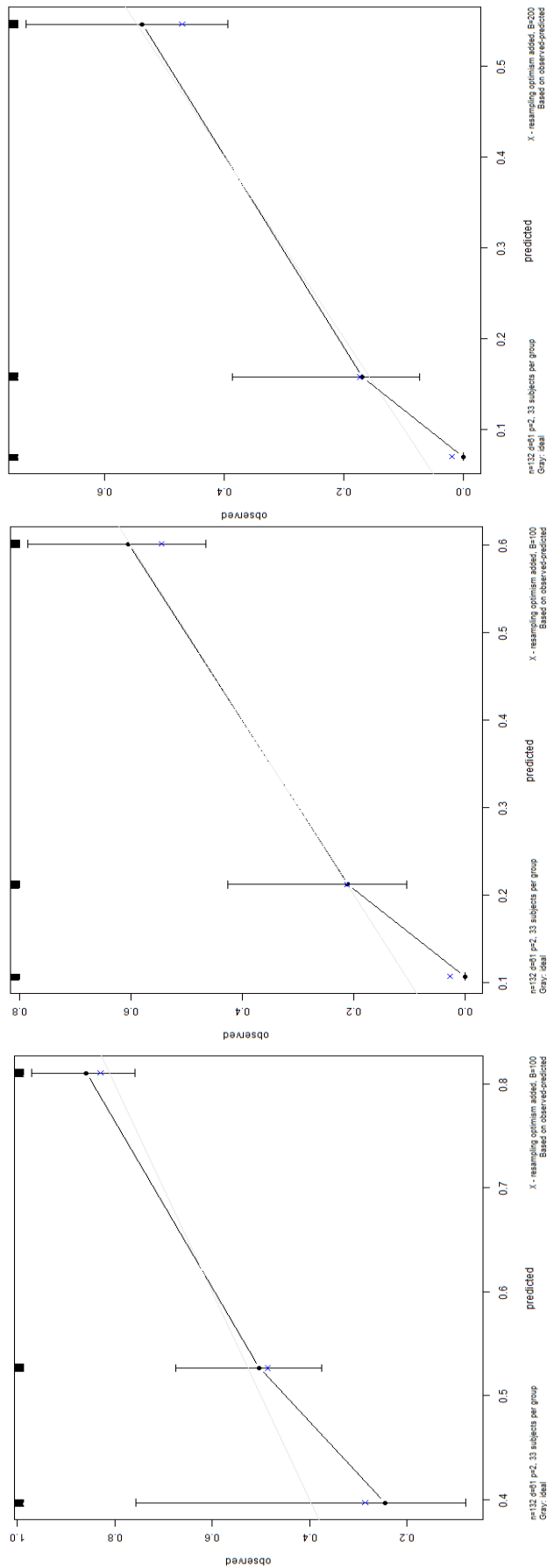


Figura 47: Curvas de calibración del nomograma: derecha calibración a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años.

II. Análisis de SCE

De los 152 pacientes en este grupo, 15 fallecieron por toxicidad derivada del tratamiento por lo que pasaron a seguimiento 137. De éstos, 80 (58.4%) fallecieron por la enfermedad durante el periodo de estudio.

En el análisis univariado, los niveles de albúmina, realizar el tratamiento completo, el grado de toxicidad al mismo y tipo de respuesta radiológica fueron las variables relacionadas con la SCE (**Anexo X**).

Los pacientes con niveles de albúmina más bajos presentaron peor SCE. Aquellos que no completaron el tratamiento o presentaron toxicidad severa también presentaron peores tasas de SCE. Por último, una escasa o nula respuesta al tratamiento también se identificó como factor de mal pronóstico.

En la **Tabla 26** se recoge el análisis uni y multivariado de los factores relacionados con el fallecimiento a causa de la enfermedad.

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Completa tratamiento						
No vs sí	3.63	1.71-7.71	0.001	3.19	1.49-6.83	0.003
Respuesta tratamiento						
<i>Ninguna</i>		Referencia	0.000		Referencia	0.000
<i>Parcial</i>	0.42	0.23-0.73	0.002	0.42	0.23-0.74	0.003
<i>Completa</i>	0.10	0.05-0.21	0.000	0.11	0.05-0.22	0.000
<i>Progresión</i>	1.20	0.45-3.21	0.715	1.38	0.51-3.72	0.529

Tabla 26: Análisis uni y multivariado de las variables relacionadas con la SCE en los pacientes sometidos a QTRDT radical.

Se calcularon las tasas de SCE a 1, 3 y 5 años (**Tabla 27**). La **Figura 48** muestra las curvas de SCE del grupo QTRDT radical por tipo histológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos; $p=0.844$. En la **Figura 49** se muestran las curvas de de SCE del grupo QTRDT radical según el tipo de respuesta al tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de respuesta; $p<0.05$.

Tasas de SCE	
1 año	65.6%
3 años	34.7%
5 años	26.1%

Tabla 27: Tasas de SCE a 1, 3 y 5 años de los pacientes sometidos a QTRDT radical.

Finalmente, en la **Figura 50** se adjunta el nomograma pronóstico de SCE del grupo de QTRDT radical y su calibración a 1, 3 y 5 años en la **Figura 51**.

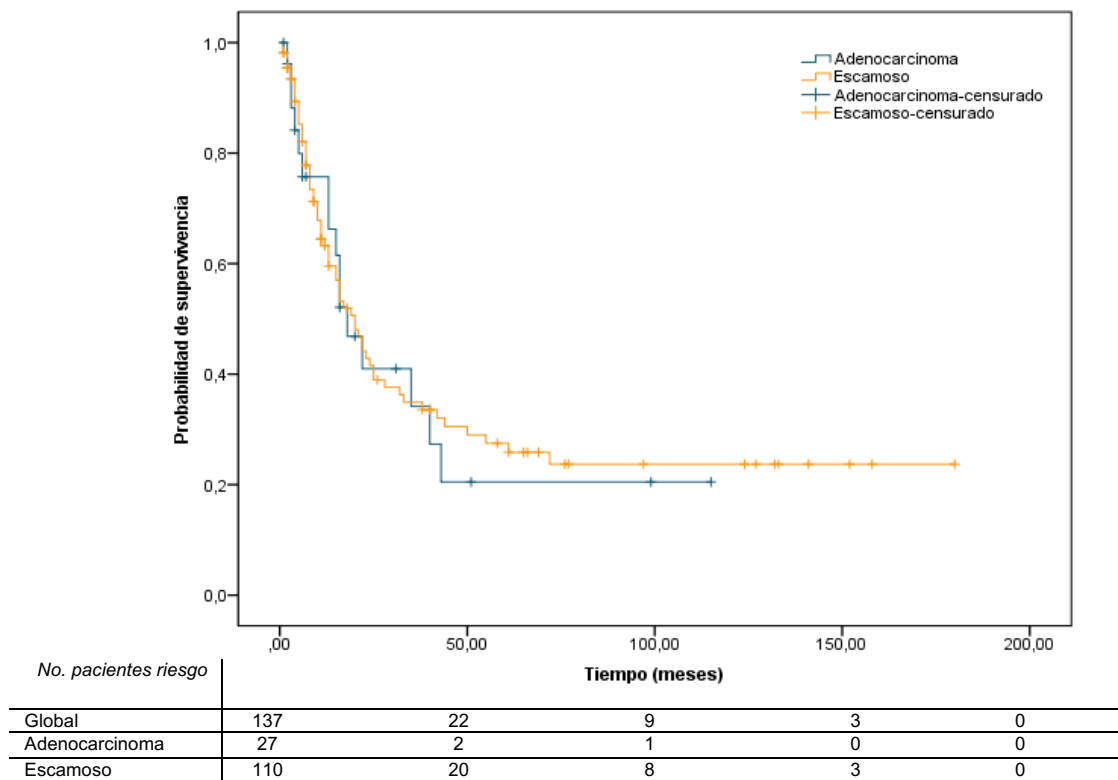
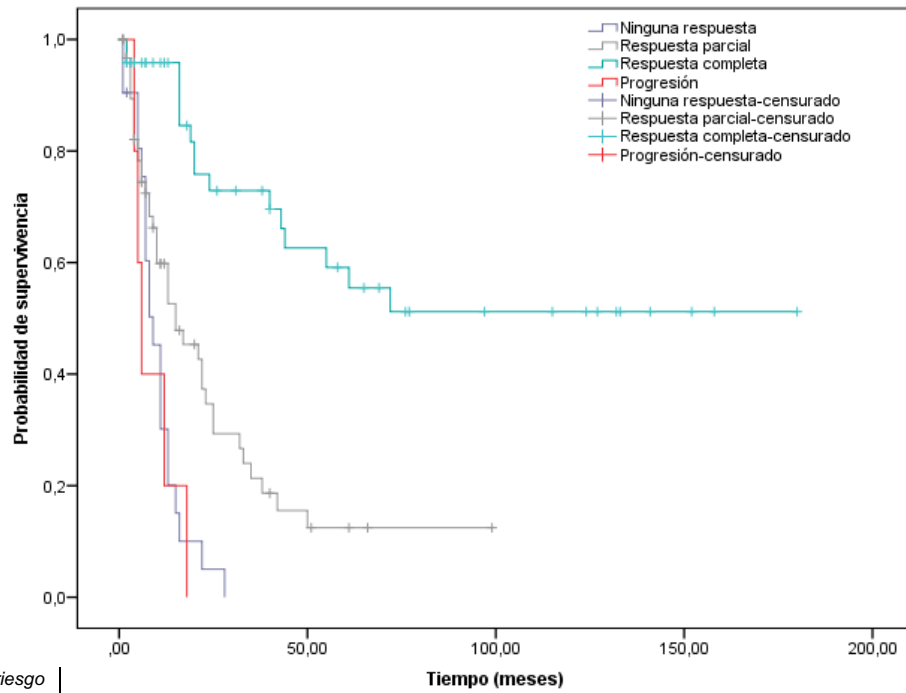


Figura 48: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT radical según tipo histológico.



No. pacientes riesgo	Tiempo (meses)				
Global	137	22	9	3	0
Ninguna	21	0	0	0	0
Parcial	63	4	0	0	0
Completa	48	18	9	3	0
Progresión	5	0	0	0	0

Figura 49: Curvas de SCE de los pacientes sometidos a QTRDT radical según respuesta al tratamiento.

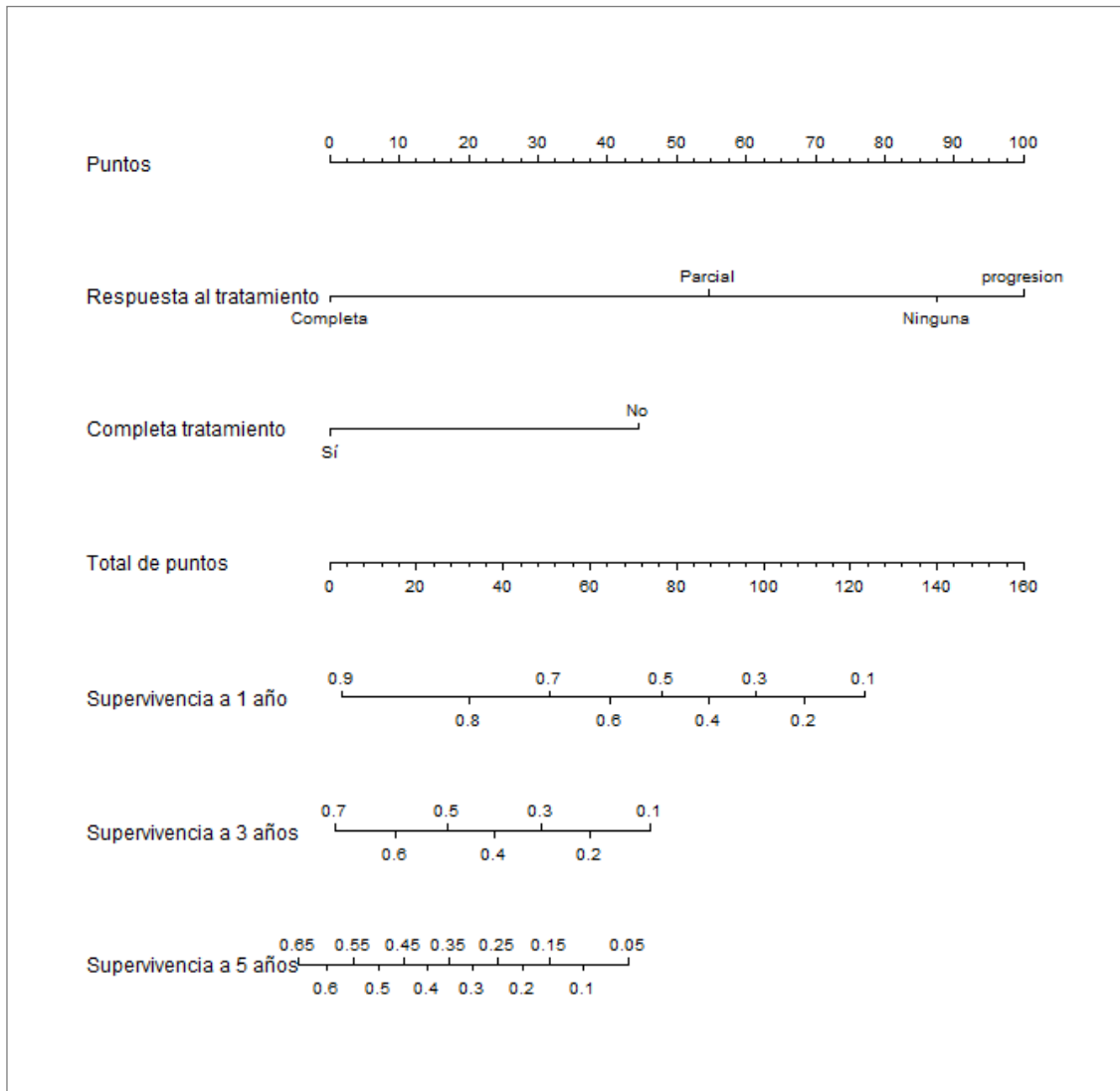


Figura 50: Nomograma pronóstico de SCE en pacientes sometidos a QTRDT radical.

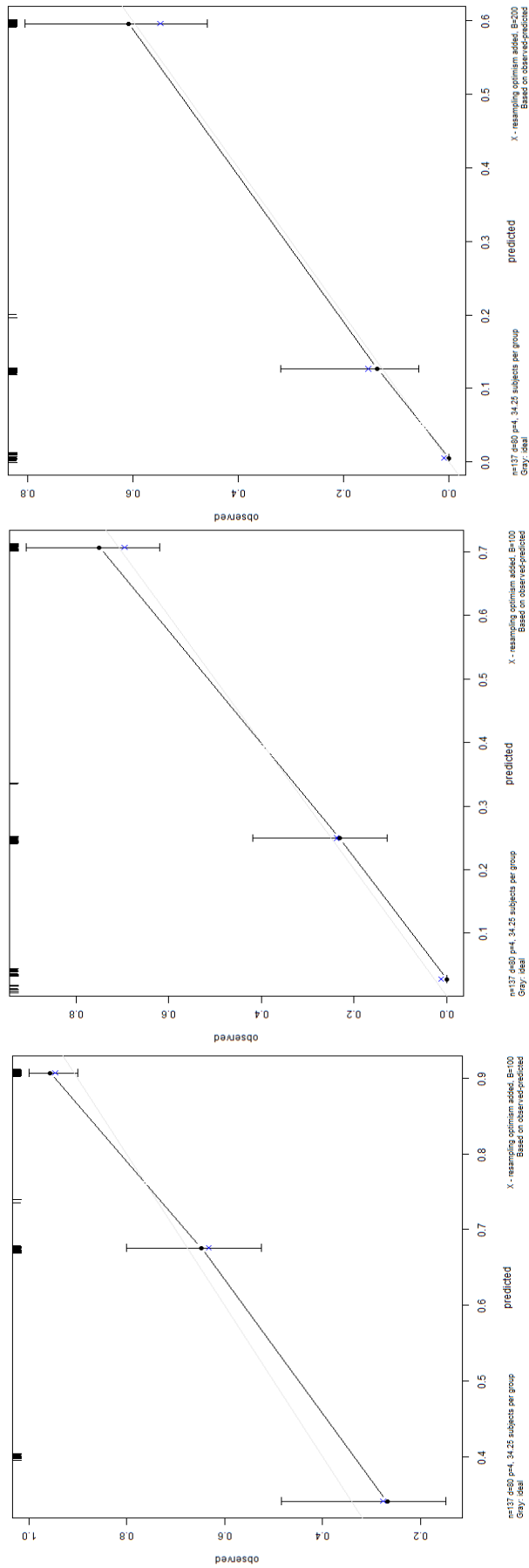


Figura 51: Curvas de calibración del nomograma: derecha calibración a 1 año, central a 3 años e izquierda a 5 años.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El cáncer de esófago es la séptima neoplasia más frecuente en el mundo y la sexta causa de muerte por cáncer, siendo diagnosticado habitualmente en etapas avanzadas de la enfermedad lo que ensombrece su pronóstico.

Dentro de los tipos histológicos más frecuentes se encuentran el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma. En nuestro medio se confirma la **incidencia al alza del adenocarcinoma** en probable relación al aumento de la ERGE y la obesidad (8). La edad media al diagnóstico en nuestra población ha sido de 63.4 años, 5 años inferior a la media nacional (7). La prevalencia tal y como refleja la literatura, ha sido superior en varones para ambos tipos histológicos, con una relación hombre: mujer en nuestro medio de 4.98:1, sin embargo, en nuestra serie se observa una mayor proporción de mujeres afectas de carcinoma escamoso respecto a los datos publicados en la literatura (6).

Ambos tipos presentan factores de riesgo comunes y otros que los diferencian. En nuestra serie el hábito tabáquico activo o pasado estaba presente en más del 75% de los pacientes, similar a los datos publicados (198). Como se recoge en la literatura, los pacientes afectos de carcinoma escamoso de esófago de nuestra casuística presentaron mayor abuso de alcohol y hepatopatía (9,16) respecto a los pacientes con adenocarcinoma. Estos últimos, sin embargo, presentaron principalmente ERGE, EB y sobrepeso u obesidad como factores de riesgo (26,27,29).

Tal y como recomiendan las guías de la NCCN, el tratamiento óptimo debe basarse en la correcta estadificación de la enfermedad, localización e histología tumoral y la actitud terapéutica debe ser discutida **por un equipo multidisciplinar** (61). En nuestro centro, la creación del Comité Multidisciplinar de Tumores Gastroesofágicos tuvo lugar en el año 2005, formado por anatomopatólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas, cirujanos, radiólogos y enfermería, discutiendo de forma individualizada todos los casos de cáncer de esófago.

Los avances tanto en las herramientas diagnósticas como en el arsenal terapéutico han conseguido mejorar los resultados oncológicos en los últimos años, permitiendo la detección de lesiones en estadios iniciales que pueden beneficiarse de tratamientos menos invasivos como las **terapias endoscópicas**. En nuestra serie, el 83.3% de las lesiones tratadas mediante endoscopia han sido adenocarcinomas, sobre todo en relación al seguimiento endoscópico del EB y a la identificación de lesiones en estadios más precoces (139,140). El 83.3% de las lesiones resecaadas endoscópicamente han presentado infiltración submucosa y de estos, el 75% ha completado el tratamiento con cirugía esofágica. Únicamente en 1 paciente (33.3%) se ha observado afectación ganglionar tras la resección esofágica, similar a la tasa de afectación ganglionar publicada en el estudio de Sepesi *et al.* (62). Nuestros datos confirman que la indicación de tratamiento endoscópico queda restringida a un pequeño grupo de pacientes con lesiones muy precoces y sin factores de mal pronóstico asociados como invasión linfovascular o ganglionar (63).

En nuestro protocolo, los pacientes operables, con lesiones resecables y con estadiaje cT1-2N0M0 han sido sometidos a **cirugía directa**. El abordaje quirúrgico y la linfadenectomía asociada varió en función de la localización tumoral y las comorbilidades del paciente. De esta forma, observamos como los pacientes con carcinoma escamoso, sometidos en mayor medida a esofagectomía transhiatal y linfadenectomía inferior a la estándar, han presentado una media de ganglios resecados significativamente inferior. En la literatura el abordaje transtóraco se relaciona con mayor obtención de ganglios al permitir una linfadenectomía más exhaustiva a expensas de mayor tasa de complicaciones respiratorias (75,76). En nuestro medio sin embargo, han sido los pacientes sometidos a esofagectomía transhiatal los que han presentado más complicaciones respiratorias, probablemente relacionado con la indicación de esta técnica a pacientes con mayor comorbilidad cardiorespiratoria. La tasa de dehiscencia anastomótica en pacientes sometidos a cirugía directa ha alcanzado el 20.3% en nuestra serie. Estudios previos han mostrado cifras de dehiscencia anastomótica hasta del 21%, siendo mayor en anastomosis de localización cervical (111). La mortalidad postoperatoria ha sido del 10.9% a 30 días, superior a lo reportado en la literatura con tasas que oscilan entre 6-8.9% a 30 días y 13.3-15.8% a 90 días (110,199).

Uno de los beneficios relacionados con el **tratamiento neoadyuvante** con QTRDT es el *downstaging* tumoral, con tasas de cirugía R0 superiores respecto a los pacientes sometidos a cirugía directa (89,90). En nuestro trabajo se confirma dicho beneficio, con tasas de resección R1 del 12.5% en el grupo de cirugía directa *versus* 1.9% en el grupo que recibió neoadyuvancia. Se observa una tasa de remisión completa del 31.7% en el global de la serie, del 34.7% en el carcinoma escamoso y del 28.6% en el adenocarcinoma, datos similares a los reportados en el estudio CROSS (90,161,165). A pesar de su efecto beneficioso, el tratamiento neoadyuvante no está exento de complicaciones y efectos secundarios. El 11.8% de los pacientes de nuestra serie no completó el tratamiento bien por toxicidad derivada del tratamiento o por progresión de la enfermedad. La tasa de mortalidad relacionada con la neoadyuvancia de nuestros pacientes se ha situado en el 2.48%, dentro de las tasas reportadas en la literatura del 0.5-3.3% a 30 días y del 4-11% a 90 días (120,121). Además, diferentes estudios han demostrado que el tratamiento neoadyuvante se relaciona con una menor obtención de ganglios resecados durante la linfadenectomía (79-81), dato contrastado en nuestra serie con un porcentaje de linfadenectomías subóptimas del 52.8% respecto al 35.9% en el grupo de cirugía directa. Nuevamente la esofagectomía transhiatal ha sido la que ha presentado una tasa de complicaciones postquirúrgicas superior, probablemente relacionado tal y como hemos mencionado antes, con la indicación de esta técnica a pacientes con mayor comorbilidad. La tasa de dehiscencia anastomótica tras neoadyuvancia ha alcanzado el 25.4% y la mortalidad a 30 días el 10.6%, ambos ligeramente superiores a los reportados en la literatura (110,199).

Aquellos pacientes con neoplasias irresecables por localización o por comorbilidad en nuestra serie han sido tratados con **QTRDT radical**, presentando el 80.3% carcinoma escamoso. La aplicación de los criterios RECIST mediante TC es actualmente el método más estandarizado para evaluar la respuesta al tratamiento (50), objetivándose algún tipo de respuesta (parcial o completa) hasta en el 81% de los casos. En nuestra casuística, los pacientes con respuesta radiológica completa o parcial han presentado mejores tasas de SCE y SLE, comparable a la serie de Jeong *et al.* (200). La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento se ha situado en el 9.9%, similar a las tasas reportadas en la literatura del 0.5-3.3% a 30 días y del 4-11% a 90 días (120,121,201).

La mayoría de los estudios que presentan **análisis de supervivencia** reportan únicamente tasas de SG. En esta serie se ha analizado la SCE, considerando como evento final el fallecimiento secundario a la neoplasia esofágica y excluyéndose la mortalidad perioperatoria y por otros motivos. Estudios publicados en los que se calculan ambas tasas de supervivencia, tanto global como cáncer específica (202,203), muestran que las diferencias entre ambas son mínimas debido a que la mortalidad en estos pacientes es secundaria principalmente a la enfermedad (204). Por este motivo, en la discusión se comparan resultados tanto de SG como de SCE.

Los pacientes sometidos a cirugía directa han presentado tasas de SCE a 5 años del 52.5% y SLE a 5 años del 50.1%, superiores a lo publicado en el estudio de Lagarde *et al.*, con una SCE a 5 años del 39.2% (190), probablemente debido a que en este último estudio se someten a cirugía directa pacientes con estadios tanto iniciales como avanzados. El grupo de cirugía en nuestra serie también ha presentado mejor supervivencia respecto a los pacientes tratados con neoadyuvancia o QTRDT radical (SCE del 51.1% y SLE del 41.5% en el grupo de neoadyuvancia y SCE del 26.1% y SLE del 32.7% en el grupo de QTRDT). Esto puede explicarse por el mismo motivo ya que en el protocolo de nuestro centro los pacientes candidatos a cirugía directa son aquellos que presentan estadios más precoces (cT1-2N0M0) respecto a aquellos sometidos a neoadyuvancia (\geq cT3N0M0 o N+) o a QTRDT radical. Además en el grupo de neoadyuvancia y cirugía observamos tasas de SCE y SLE a 1, 3 y 5 años superiores a los tratados con QTRDT radical, de acuerdo con lo publicado en la literatura (98).

Dentro de los factores pronósticos en el cáncer de esófago se ha descrito que aquellos pacientes con **adenocarcinoma esofágico sobre EB** tienen mejor pronóstico gracias a la detección precoz de lesiones durante el seguimiento endoscópico (139,140). En nuestro medio, aquellos pacientes que han presentado adenocarcinoma sobre EB han debutado hasta en el 42.1% de los casos con una enfermedad en estadio I, presentando además mejores tasas de SCE y SLE respecto a aquellos que no presentaron previamente una lesión premaligna. La presencia de EB en nuestra serie se ha identificado como factor protector únicamente en los pacientes sometidos a cirugía directa.

Los pacientes con cáncer de esófago habitualmente presentan **pérdida de peso** al diagnóstico relacionado con la disfagia y el síndrome constitucional asociado. La disminución de peso se acompaña habitualmente de desnutrición y sarcopenia, presentando tasas de SG y SLE menores (134,136,205,206). El tratamiento neoadyuvante y la propia cirugía suelen agravar la pérdida de peso, asociándose también a un descenso en la supervivencia (132,135,137,207). En nuestra serie se observa una mayor prevalencia de recidiva y fallecimiento por la enfermedad en los pacientes sometidos a cirugía directa que presentaron preoperatoriamente pérdida de peso moderada o severa ($>$ 5-10% de su peso habitual), sin embargo estos resultados no han alcanzado la significación estadística, por lo que no puede considerarse un factor pronóstico. Por otro lado y tal y como se demuestra en otros estudios (135), en el grupo tratado con quimioradioterapia radical, los niveles bajos de albúmina en el preoperatorio se han relacionado con peor SCE.

El tipo de **abordaje** quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía ha sido largamente discutido hasta los últimos años en los que diversos estudios han demostrado que el abordaje MIE o híbrido presenta mejores resultados en cuanto a recuperación postoperatoria, complicaciones respiratorias y estancia hospitalaria, además de presentar resultados oncológicos al menos comparables (71–74,208,209). Nuestra serie confirma los efectos beneficiosos del abordaje MIE en cuanto a complicaciones postoperatorias así como en la supervivencia, presentando mejores tasas de SCE y SLE respecto al abordaje abierto.

Las **complicaciones postoperatorias** se han relacionado con peor pronóstico, sobre todo las respiratorias (169–171), sin embargo en nuestra serie no ha sido así. De acuerdo con otros estudios (169), la fuga anastomótica tampoco se ha identificado como factor de mal pronóstico en nuestro trabajo.

El **tamaño tumoral** es factor pronóstico importante en muchos tumores, sin embargo en el cáncer de esófago su valor sigue sin establecerse. Formaba parte del estadiaje TNM de la AJCC hasta 1987, año en el que esta variable fue sustituida por la invasión en profundidad de la pared esofágica. Algunos artículos posteriores, como el de Griffiths *et al.* (210) de 2006 en el que se incluyen pacientes con adenocarcinoma y carcinoma escamoso, o como el de Wang *et al.* (211) y Wu *et al.* (212) en el que solo se incluyen pacientes

con carcinoma escamoso, nuevamente dan valor pronóstico al tamaño tumoral en los pacientes sometidos a resección quirúrgica sin neoadyuvancia. La mayor longitud se ha relacionado con tumores peor diferenciados, con estadios T más avanzados, con mayor afectación ganglionar y por lo tanto con peor supervivencia (174,175,210–212). En la mayoría de estudios, el tamaño que se relaciona con peor supervivencia oscila entre los 3-4 cm (174,175,217). En nuestra serie, se aprecia que aquellos pacientes sometidos a cirugía directa con lesiones en el análisis anatomopatológico superiores a 3.5 cm presentan tasas de SLE y SCE inferiores respecto a aquellos con lesiones de tamaño menor, relacionándose el tamaño con estadios más avanzados. El tamaño tumoral medio en los pacientes que han presentado recidiva en nuestra serie ha sido de 3.7 cm *versus* 2.6 cm en aquellos sin recidiva y de 3.6 cm en los pacientes que han fallecido por la enfermedad *versus* 2.7 cm en los que no, siendo estas diferencias significativas. El tamaño tumoral también se ha relacionado en la literatura con el pronóstico en pacientes sometidos a QTRDT radical (176,213) o a RDT radical (214) aunque en nuestro trabajo no se aprecia dicha correlación.

El **grado de diferenciación tumoral** fue eliminado del estadiaje clínico (cTNM) de la AJCC en la última edición, debido a la inconsistencia de los resultados que aporta la biopsia endoscópica (46); sin embargo sí se incluye en el estadiaje patológico (pTNM) y tras neoadyuvancia (ypTNM). En nuestro estudio y a diferencia de lo planteado por la AJCC, el grado de diferenciación tumoral obtenido mediante biopsia endoscópica ha sido factor pronóstico en los pacientes sometidos a cirugía directa y a QTRDT radical. Tanto nuestro trabajo como múltiples estudios han demostrado que el grado de diferenciación de la pieza reseçada se considera factor pronóstico tanto en el estadiaje pTNM como ypTNM (46,128,137,139,140,143,150,151,154,155,189,215).

El **número de ganglios afectados o pN/ypN** es el factor pronóstico principal y el más conocido, siendo también importante en nuestra serie (129,140,153,154,163,166,180,182,183,185). Por otro lado, el **número de ganglios reseçados** es factor pronóstico bien conocido en los pacientes sometidos a cirugía directa (58,82,187), sin embargo la extensión y número de ganglios reseçados en los pacientes sometidos a cirugía tras neoadyuvancia es algo más controvertido (216–219). Algunos autores consideran que la linfadenectomía extendida o el mayor número de ganglios reseçados tras neoadyuvancia no implica mejoría en la supervivencia (217–219). Otros en cambio, como el estudio de Torgersen *et al.* (216) muestran que el número de ganglios reseçados tras neoadyuvancia tiene implicación pronóstica, siendo la resección de al menos 18 ganglios aquella que aporta beneficio en la supervivencia. En nuestra serie y a diferencia de lo publicado en la literatura, el número de ganglios reseçados no ha sido factor pronóstico en el grupo de cirugía directa pero sí en el grupo sometido a neoadyuvancia. Aquellos pacientes sometidos a neoadyuvancia y cirugía que posteriormente han fallecido por la enfermedad, han presentado menor número de ganglios reseçados. En ninguno de los casos se han alcanzado los 18 ganglios de media recomendados en el estudio de Torgersen *et al.* (216). Nuestros datos podrían hacernos pensar que en los pacientes sometidos a cirugía tras neoadyuvancia, debe realizarse una linfadenectomía de la misma calidad y extensión que en los pacientes sometidos a cirugía directa con el fin de obtener mejores tasas de supervivencia.

El número de ganglios afectados depende del número de ganglios reseçados y por este motivo en los últimos años el papel del **ratio ganglionar** (ganglios afectados/ganglios reseçados) como factor pronóstico ha ganado interés, sobre todo en aquellos pacientes con linfadenectomía inadecuada (46). Múltiples estudios han confirmado mejor valor pronóstico del ratio ganglionar comparado con el número de ganglios afectados o pN/ypN (139,144, 151,184,188,189,220,221), asociando peor pronóstico cuanto mayor sea el ratio ganglionar. El punto de corte a partir del cual se relaciona con peor pronóstico no está claramente establecido, sin embargo la mayoría de estudios concluyen que un ratio ganglionar >0.2 (144,184,188) se relaciona con peor supervivencia por lo que

se ha tomado como punto de corte en nuestro trabajo, confirmándose el pronóstico negativo de este valor. Cabe destacar que en nuestra serie, el ratio ganglionar ha sido mejor predictor que el pN/ypN, incluyéndose como variable en los nomogramas de SCE y SLE del grupo de cirugía y tratamiento con neoadyuvancia y cirugía.

Junto con una linfadenectomía óptima, la obtención de un **margen de resección** adecuado son los dos pilares fundamentales del tratamiento quirúrgico (222). Las recomendaciones clásicas se dirigen a conseguir un margen proximal de hasta 10-12 cm por el riesgo de diseminación submucosa en este tipo de neoplasias (223). Actualmente la longitud del margen está bien definida para el carcinoma escamoso, recomendándose una distancia de al menos 3.5 cm tras QTRDT (224) y de al menos 5 cm en los casos de cirugía directa (225), sin embargo en el adenocarcinoma no está bien establecida (222). Un margen de menor longitud se asocia con mayor riesgo de presentar recurrencia local. En nuestro estudio se aprecia una mayor prevalencia de tumores con margen de resección inferior a 5 cm entre los pacientes con recidiva y los que fallecieron por la enfermedad, sin embargo, en el análisis univariado esta variable no ha alcanzado la significación estadística por lo que no se ha podido identificar como factor pronóstico.

La **cirugía R1** también se relaciona con menores tasas de SCE y SLE y una tasa mayor de recurrencia local (222,224,225). En nuestra serie sin embargo, no se objetivaron diferencias en cuanto a número o tipo de recidiva ni en cuanto a SCE entre los pacientes con resección R0 y aquellos que presentaron una resección R1 por afectación del margen longitudinal o circunferencial.

La **localización tumoral** como factor pronóstico ha sido estudiada en múltiples ocasiones hasta ser incluida a partir de la 7ª edición (226) del TNM de la AJCC para el carcinoma escamoso de esófago pT2-3pN0. Shi *et al.* (227) han demostrado que la localización tumoral presenta valor pronóstico en los pacientes sometidos a esofagectomía transtorácica por carcinoma escamoso de esófago (228). En el subgrupo de pacientes con estadiaje pT2-3pN0, la localización tumoral es factor pronóstico, siendo los tumores de esófago distal aquellos con mejor SG. En el análisis de factores pronósticos de nuestra serie, esta variable no se ha relacionado con la supervivencia.

La mayoría de estudios que investigan factores pronósticos en pacientes tratados con **QTRDT definitiva** analizan únicamente pacientes con carcinoma escamoso. En nuestra serie, 20% de casos son adenocarcinoma y 80% carcinoma escamoso. La localización tumoral no se considera factor pronóstico de supervivencia (200,213,229) ni de respuesta al tratamiento (230), de acuerdo con los resultados de nuestro trabajo. El desarrollo de toxicidad durante el tratamiento con quimioradioterapia se ha relacionado con mayor respuesta tumoral y mejor supervivencia en otros tipos de cáncer como el de recto (231,232). En el cáncer de esófago, Hennes *et al.* (233) demuestran una correlación estadísticamente significativa entre la toxicidad aguda severa en forma de odinofagia y la respuesta completa tumoral y SG. En nuestra serie no se confirman dichos hallazgos, presentando peores tasas de SCE los pacientes que desarrollaron algún tipo de toxicidad severa o amenazante. Otro factor que también se ha relacionado con peor SCE como hemos mencionado anteriormente, ha sido los niveles de albúmina, relacionados con la pérdida de peso y desnutrición, asociándose habitualmente con enfermedad más avanzada.

El objetivo principal de nuestro trabajo era la creación de nomogramas pronósticos de supervivencia. Dentro de los obtenidos, los **nomogramas de supervivencia para el grupo de cirugía directa** han incluido únicamente variables anatomopatológicas. En los nomogramas que encontramos en la literatura de pacientes sometidos a resección esofágica, la afectación ganglionar está presente en todos ellos, bien mediante la variable pN (234-237) o mediante el ratio ganglionar (190,238). En nuestra serie, el ratio ganglionar ha sido

el factor pronóstico independiente más importante tanto para la SCE como para la SLE del grupo de cirugía directa. Aquellos pacientes con mayor ratio ganglionar han presentado un aumento en el riesgo de desarrollar recidiva de hasta 77 veces y 38.4 veces superior de fallecer por la enfermedad, con mayor peso que el obtenido en el nomograma de Lagarde *et al.* (190) donde el ratio ganglionar aumenta en 6-10 veces el riesgo de fallecer. En el estudio de Li *et al.* (238) el ratio ganglionar también es la variable con mayor peso, por encima del estadio N (riesgo aumentado 2.9 veces para el ratio y 1.7 para el estadio pN). Otra variable incluida en nuestro nomograma ha sido el grado de diferenciación tumoral de la biopsia. Aquellos pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados han tenido riesgo de recidiva 4-6 veces superior respecto a los bien diferenciados y 2-4 veces superior de fallecer por la enfermedad. Otros estudios que recogen esta variable en sus nomogramas (234,237,238) la incluyen como variable en la pieza quirúrgica y no en la biopsia preoperatoria, presentando riesgo de fallecer entorno a 1.5-2.1 veces superior respecto a los pacientes con tumores bien diferenciados, datos algo inferiores a los obtenidos en nuestro estudio.

En los nomogramas pronósticos del **grupo de cirugía tras neoadyuvancia** las variables también han sido anatomopatológicas. En cuanto a SLE, el grado de diferenciación tumoral en la pieza quirúrgica y el ratio ganglionar han sido las variables incluidas. Aquellos pacientes con un grado de diferenciación tumoral G3 han tenido 3.5 veces más riesgo de presentar recidiva. Nuestros datos están en la línea de los publicados por Goense *et al.* Este estudio ha mostrado que los tumores pobremente diferenciados presentan riesgo de recurrencia a 1 año 1.59 veces superior a los mejor diferenciados. El ratio ganglionar nuevamente ha sido factor pronóstico en nuestra serie, presentando 2.5 veces más riesgo de desarrollar recidiva los pacientes con ratio ganglionar >0.2 . En los nomogramas publicados hasta la fecha de pacientes sometidos a neoadyuvancia no encontramos el ratio ganglionar como factor pronóstico de SLE pero sí el número de ganglios afectados en forma de estadiaje cN y pN (239,240). En cuanto a la SCE, la invasión linfocelular, el estadio ypT y el estadio ypN han sido las variables incluidas en el nomograma. Al comparar con la literatura, tanto el estadio ypT como el estadio ypN se recogen en el nomograma de Shapiro *et al.* (241), presentando peor pronóstico los pacientes con estadios ypT3 e ypT4 y aquellos con ypN+. Cabe destacar que en nuestro estudio, el peso de cada uno de los estadios de la variable ypT difiere de los publicados por Shapiro *et al.* (241). Aquellos pacientes con estadio ypT2 e ypT4 presentaron peor pronóstico respecto aquellos con estadio ypT3 e ypT1. Este hallazgo puede explicarse por el tamaño muestral de cada grupo (3 pacientes con estadio ypT3 y tan solo 1 con estadio ypT4), considerándose *outliers* y por tanto consideramos que no influyen de manera estadísticamente significativa en el análisis del presente estudio. Lo mismo sucede con la variable ypN, en este caso es la variable con más peso y con más valor pronóstico en el nomograma tal y como confirma también Shapiro *et al.* (241). En nuestro caso, aquellos pacientes con afectación ganglionar presentaron peor pronóstico, sin embargo el estadio ypN3 debe considerarse también *outlier* debido a que únicamente 1 paciente presentó dicho estadio anatomopatológico por lo que no influye de manera significativa en el estudio. Finalmente la invasión linfocelular también se ha relacionado con la supervivencia, presentando un riesgo 0.3 veces superior de fallecer por la enfermedad. Este dato también debe interpretarse con cautela debido a que únicamente 6 pacientes presentaron invasión linfocelular de los cuales 5 fallecieron.

En cuanto a nomogramas de pacientes sometidos a **QTRDT radical**, en la literatura sólo encontramos uno publicado recientemente (242). En dicho nomograma se analiza qué variables pretratamiento pueden influir en la SLE. Entre ellas se encuentran el IMC, el recuento total de linfocitos, el ratio neutrófilo/linfocito, el tratamiento concomitante con QTRDT, la tecnología empleada en la administración de RDT, el estadio cTNM según la AJCC y el grosor de la pared esofágica tumoral. En nuestro nomograma,

a excepción de los niveles de albúmina, las variables pretatamiento no han presentado significación estadística en el análisis multivariado, sin embargo sí lo hicieron las variables relacionadas con el tratamiento. El grado de respuesta radiológica ha sido significativo tanto para la SCE como para la SLE, presentando peor supervivencia aquellos pacientes que no han mostrado respuesta, ésta ha sido parcial o han presentado progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento. Para la SCE, el hecho de finalizar y completar el tratamiento también ha sido significativo. Aquellos pacientes que no pudieron completar el tratamiento, habitualmente por toxicidad, han presentado una SCE menor.

Uno de los **aspectos importantes** a destacar de nuestra cohorte es que incluye pacientes de ambos tipos histológicos. La mayoría de estudios publicados en la literatura provienen de cohortes Orientales, con un número de pacientes mayor pero con alta prevalencia de carcinoma escamoso. Por otra parte, los esquemas terapéuticos difieren de los Occidentales y la obtención de información acerca del adenocarcinoma esofágico puede ser limitada. Nuestra cohorte refleja un escenario similar a otros países principalmente europeos, permitiendo aportar información de interés en el manejo del cáncer de esófago en la población occidental.

Dentro de las **limitaciones** del presente estudio encontramos el carácter retrospectivo del mismo con las posibles implicaciones que puede tener a la hora de extraer información clínica de las historias de los pacientes. Por otro lado, el cáncer de esófago es una neoplasia con una prevalencia relativamente baja por lo que el periodo de estudio para poder obtener un número de pacientes suficiente ha sido largo, de hasta 16 años. Esto ha tenido implicaciones en el tratamiento de los pacientes, variando los esquemas terapéuticos empleados al igual que la técnica quirúrgica a lo largo del tiempo. Respecto a la técnica quirúrgica, además, se añade el periodo de curva de aprendizaje en abordaje mínimamente invasivo o híbrido que ha podido tener también sus consecuencias en los resultados de morbimortalidad.

Los nomogramas son herramientas de fácil uso que permiten realizar una estimación individualizada del riesgo de fallecer o presentar recidiva en nuestro caso. En este estudio no se han identificado variables prequirúrgicas o pretratamiento (a excepción del grado de diferenciación tumoral de la biopsia en el grupo de cirugía directa) que permitan estimar el pronóstico de los pacientes previo al tratamiento y de esa forma elegir el mejor esquema terapéutico posible de forma individualizada. Se ha realizado la calibración de los nomogramas a 1, 3 y 5 años, resultando adecuada. Sin embargo sería necesario realizar una validación tanto interna como externa, evaluando el grado de discriminación de nuestros nomogramas, proyecto que se planteará al finalizar este estudio.

Nuestros resultados muestran que las variables anatomopatológicas, empleadas también en el sistema de estadiaje TNM, son las que presentan mayor peso pronóstico. El factor pronóstico más importante descrito en la actualidad es la afectación ganglionar, recogido en forma de estadio pN/ypN en la clasificación TNM. Sin embargo, en nuestra serie la variable ratio ganglionar es la que presenta mayor peso pronóstico, por encima del estadiaje pN/ypN. Esta evidencia nos hace poder considerar la sustitución de la variable pN/ypN por el ratio ganglionar en futuras ediciones de la clasificación TNM, tal y como mencionan ya algunos estudios publicados (139,151,179,184,188,220,221,228). La estimación del pronóstico de los pacientes sometidos a QTRDT resulta más compleja debido a la falta de una herramienta idónea para objetivar la respuesta al tratamiento, por lo que hoy en día se barajan múltiples posibilidades además de la TC, como la realización de endoscopia con biopsia tras el tratamiento o la realización de PET para estimar la respuesta metabólica al tratamiento. En este sentido, se necesitan más estudios que contrasten dichas herramientas para poder realizar un nomograma pronóstico en el futuro.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- I. Existe una tendencia a la baja en incidencia de carcinoma escamoso y una tendencia al alza de adenocarcinoma esofágico en Guipúzcoa.
- II. El tipo histológico no se ha identificado como factor pronóstico.
- III. La presencia de EB y su seguimiento permiten la detección de lesiones más precoces, aportando mejores tasas de SCE y SLE en los pacientes sometidos a cirugía.
- IV. La cirugía directa presenta tasas de resección R1 superiores respecto al tratamiento con neoadyuvancia, sin embargo permite reseca un mayor número de ganglios linfáticos.
- V. Los pacientes tratados con cirugía directa o tras neoadyuvancia, presentan mejor supervivencia respecto a aquellos tratados con otros esquemas terapéuticos.
- VI. El abordaje abierto o la necesidad de reingreso son factores asociados a peor pronóstico.
- VII. Las variables anatomopatológicas identificadas como factores pronósticos de SCE y SLE que difieren de la clasificación TNM son el tamaño tumoral ≥ 3.5 cm y la presencia de invasión perineural o linfovascular.
- VIII. El número de ganglios reseca es factor pronóstico en la cirugía tras neoadyuvancia, por lo que debe realizarse una linfadenectomía exhaustiva en estos pacientes.
- IX. El ratio ganglionar es la variable con mayor peso pronóstico, por encima del número de ganglios afectados o estadio pN/ypN.
- X. Las únicas variables pronósticas incluidas en los nomogramas del grupo de QTRDT radical son la realización completa del tratamiento y la respuesta al mismo.
- XI. Los nomogramas de supervivencia de nuestra serie, a la espera de ser validados, podrían ofrecer una predicción pronóstica más individualizada.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz-Escandell A, Martínez de Haro LF, Parrilla Paricio P. Cirugía Esofagogástrica. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Segunda Edición. Madrid: Arán Ediciones; 2017.
2. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 12 de noviembre de 2020;383(20):1961-72.
3. Netter F.H. Atlas de Anatomía Humana. 5a ed. Masson; 2015.
4. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus. Anatomy and physiology. *Surg Clin North Am*. octubre de 1997;77(5):959-70.
5. Lin J. Chapter 4 - Relevant Anatomic Relations of the Esophagus. En: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition). Elsevier; 2019. p. 31-43.
6. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Thrumurthy SSD, Mughal M. Oesophageal cancer: risks, prevention, and diagnosis. *BMJ*. 9 de julio de 2019;l4373.
7. Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Internet]. [citado 26 de octubre de 2019]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
8. Watanabe M. Risk factors and molecular mechanisms of esophageal cancer: differences between the histologic subtype. *J Cancer Metastasis Treat*. 2015;0(0):0.
9. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 15 de junio de 2007;165(12):1424-33.
10. Kiviranta UK. Corrosion Carcinoma of the Esophagus 381 Cases of Corrosion and Nine Cases of Corrosion Carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. enero de 1952;42(1-2):89-95.
11. Ruol A, Rampado S, Parenti A, Portale G, Giacomelli L, Battaglia G, et al. Caustic ingestion and oesophageal cancer: intra- and peri-tumoral fibrosis is associated with a better prognosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. diciembre de 2010;38(6):659-64.
12. Tassi V, Lugaesi M, Mattioli B, Fortunato F, Zagari RM, Daddi N, et al. Incidence and risk factors for the development of epidermoid carcinoma in oesophageal achalasia†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 de mayo de 2019;55(5):956-63.
13. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, Szachnowicz S, Seguro FC, Bianchi ET, et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 1 de octubre de 2017;30(10):1-8.
14. Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L, et al. Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol*. diciembre de 2012;23(12):3081-91.

15. Morton LM, Gilbert ES, Stovall M, van Leeuwen FE, Dores GM, Lynch CF, et al. Risk of esophageal cancer following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 1 de octubre de 2014;99(10):e193-6.
16. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 1 de octubre de 2012;92(5):1077-87.
17. Yang CS, Chen X, Tu S. Etiology and Prevention of Esophageal Cancer. *Gastrointest Tumors*. septiembre de 2016;3(1):3-16.
18. Castellsagué X, Muñoz N, Stefani ED, Victora CG, Castelletto R, Rolón PA, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer*. 1999;82(5):657-64.
19. Jakszyn P. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2006;12(27):4296.
20. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 14 de julio de 2015;21(26):7933-43.
21. Zhao L, Li Y-C, Wu J-P, Zhao Y-J, Wang R-B, Jiang M, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma associated with frequent and long-term consumption of salted meat and salted fat. *J Int Med Res*. agosto de 2019;47(8):3841-9.
22. Islami F, Boffetta P, Ren J, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and Foods and Esophageal Cancer Risk -- A Systematic Review. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 de agosto de 2009;125(3):491-524.
23. Anderson SR, Sinacori JT. Plummer-Vinson syndrome heralded by postcricoid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. enero de 2007;28(1):22-4.
24. Syrjänen KJ, Pyrhönen S. Demonstration of human papilloma virus antigen in the condylomatous lesions of the uterine cervix by immunoperoxidase technique. *Gynecol Obstet Invest*. 1982;14(2):90-6.
25. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):270-81.
26. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. noviembre de 2010;32(10):1222-7.
27. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 1999;340(11):825-31.
28. Sikkema M, de Jonge PJF, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. marzo de 2010;8(3):235-44; quiz e32.
29. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. marzo de 2013;24(3):609-17.
30. Alexandre L, Long E, Beales IL. Pathophysiological mechanisms linking obesity and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 de noviembre de 2014;5(4):534-49.

31. O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut*. septiembre de 2012;61(9):1261-8.
32. Mao W-M, Zheng W-H, Ling Z-Q. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(10):2461-6.
33. Álvarez Aldana A, Sepúlveda Arias JC, Siller López F. HUMAN PAPILLOMA VIRUS-INDUCED CARCINOGENESIS. *Investig Andina*. abril de 2012;14(24):438-56.
34. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C, et al. Exome and whole genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. mayo de 2013;45(5):478-86.
35. Umar SB, Fleischer DE. Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 8 de agosto de 2008;5(9):517-26.
36. Lin D-C, Hao J-J, Nagata Y, Xu L, Shang L, Meng X, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*. mayo de 2014;46(5):467-73.
37. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2018 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
38. Centro Nacional de Epidemiología Carlos III. La situación del cáncer en España 1975-2006. [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bits-tream/20.500.12105/5285/1/Situaci%C3%B3ndelc%C3%A1ncerEspana%C3%B1a_2009.pdf
39. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol*. abril de 2016;41:88-95.
40. Melhado RE, Alderson D, Tucker O. The Changing Face of Esophageal Cancer. *Cancers*. 28 de junio de 2010;2(3):1379-404.
41. Gibbs JF, Rajput A, Chadha KS, Douglas WG, Hill H, Nwogu C, et al. The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis. *J Natl Med Assoc*. junio de 2007;99(6):620-6.
42. Bloomfeld RS, Bridgers DI, Pineau BC. Sensitivity of upper endoscopy in diagnosing esophageal cancer. *Dysphagia*. 2005;20(4):278-82.
43. Connor MJ, Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy for diagnosing esophageal cancer and dysplasia. *Thorac Surg Clin*. febrero de 2004;14(1):87-94.
44. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. [Internet]. Disponible en: <https://www.esge.com/endoscopic-management-of-barretts-esophagus-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-position-statement/>
45. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. octubre de 2001;49(4):534-9.
46. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. marzo de 2017;6(2):119-30.

47. Iyer R. Imaging of esophageal cancer. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):125-32.
48. Marini T, Desai A, Kaproth-Joslin K, Wandtke J, Hobbs SK. Imaging of the oesophagus: beyond cancer. *Insights Imaging*. junio de 2017;8(3):365-76.
49. Hong SJ, Kim TJ, Nam KB, Lee IS, Yang HC, Cho S, et al. New TNM Staging System for Esophageal Cancer: What Chest Radiologists Need to Know. *RadioGraphics*. 1 de octubre de 2014;34(6):1722-40.
50. Zhang Y-H, Fischer MA, Lehmann H, Johnsson Å, Rouvelas I, Herlin G, et al. Computed tomography volumetry of esophageal cancer - the role of semiautomatic assessment. *BMC Med Imaging*. 15 de febrero de 2019;19(1):17.
51. Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, et al. PET/CT of Esophageal Cancer: Its Role in Clinical Management. *RadioGraphics*. 1 de noviembre de 2007;27(6):1635-52.
52. Liberale G, Van Laethem JL, Gay F, Goldman S, Nagy N, Coppens E, et al. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. noviembre de 2004;30(9):942-7.
53. Mealy K, Feely J, Reid I, McSweeney J, Walsh T, Hennessy TP. Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. octubre de 1996;22(5):505-7.
54. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schömig A, et al. Preoperative Bronchoscopic Assessment of Airway Invasion by Esophageal Cancer: A Prospective Study. *CHEST*. 1 de marzo de 1998;113(3):687-95.
55. van de Ven S, Bugter O, Hardillo J, Bruno M, Baatenburg de Jong R, Koch A. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 1 de diciembre de 2019;7(10):1304-11.
56. Park JW, Lee S. Clinical outcomes of synchronous head and neck and esophageal cancer. *Radiat Oncol J*. 2015;33(3):172.
57. Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):304-17.
58. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The Number of Lymph Nodes Removed Predicts Survival in Esophageal Cancer: An International Study on the Impact of Extent of Surgical Resection. *Ann Surg*. octubre de 2008;248(4):549-56.
59. Chen Y-J, Schultheiss TE, Wong JYC, Kernstine KH. Impact of the number of resected and involved lymph nodes on esophageal cancer survival. *J Surg Oncol*. 1 de agosto de 2009;100(2):127-32.
60. Ilson DH, Hillegersberg R van. Management of Patients With Adenocarcinoma or Squamous Cancer of the Esophagus. *Gastroenterology*. 1 de enero de 2018;154(2):437-51.
61. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1. 2020. 2020.
62. Sepesi B, Watson TJ, Zhou D, Polomsky M, Litle VR, Jones CE, et al. Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens. *J Am Coll Surg*. abril de 2010;210(4):418-27.

63. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. septiembre de 2015;47(9):829-54.
64. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, Iwasaki M, Igaki H, Tachimori Y, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. marzo de 2006;19(3):475-80.
65. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. noviembre de 1978;76(5):643-54.
66. Reed CE. Technique of Open Ivor Lewis Esophagectomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de septiembre de 2009;14(3):160-75.
67. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*. abril de 1976;63(4):259-62.
68. Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. febrero de 1993;105(2):265-76; discussion 276-277.
69. Reddy RM. Transhiatal Esophagectomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 1 de junio de 2013;18(2):151-68.
70. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus* with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*. 1 de julio de 1946;34(133):18-31.
71. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci*. noviembre de 2010;55(11):3031-40.
72. Biere SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 de mayo de 2012;379(9829):1887-92.
73. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, Nilsson M, Markar SR, Lagergren J. Long-term Survival in Esophageal Cancer After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270(6):1005-17.
74. Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, Roig J, Bonavina L, Rosman C, et al. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg*. agosto de 2015;39(8):1986-93.
75. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2002;347(21):1662-9.
76. Mertens AC, Kalff MC, Eshuis WJ, Van Gulik TM, Van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. Trans-thoracic Versus Transhiatal Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Nationwide Propensity Score-Matched Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol*. enero de 2021;28(1):175-83.
77. Boshier P, Anderson O, Hanna G. Transthoracic Versus Transhiatal Esophagectomy for the Treatment of Esophagogastric Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Surg*. diciembre de 2011;254(6):894-906.
78. Baram A, Sherzad H. Trans-thoracic versus trans-hiatal resection for oesophageal carcinoma: a retrospective comparative study of a single-centre case series. *Cardiothorac Surg*. diciembre de 2020;28(1):1-9.

79. Kauppila JH, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Neoadjuvant therapy in relation to lymphadenectomy and resection margins during surgery for oesophageal cancer. *Sci Rep.* 11 de enero de 2018;8(1):446.
80. Wu S-G, Zhang Z-Q, Liu W-M, He Z-Y, Li F-Y, Lin H-X, et al. Impact of the number of resected lymph nodes on survival after preoperative radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget.* 16 de marzo de 2016;7(16):22497-507.
81. Robb WB, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* mayo de 2015;261(5):902-8.
82. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* noviembre de 2007;11(11):1384-93; discussion 1393-1394.
83. Siewert JR. Once more: lymphadenectomy in esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 1 de enero de 1994;7(3):145-6.
84. Matsuda S, Takeuchi H, Kawakubo H, Kitagawa Y. Three-field lymph node dissection in esophageal cancer surgery. *J Thorac Dis.* 2017;
85. Naftoux P, Depypere L, Van Veer H, Coosemans W, Lerut T. Principles of esophageal cancer surgery, including surgical approaches and optimal node dissection (2- vs. 3-field). *Ann Cardiothorac Surg.* marzo de 2017;6(2):152-8.
86. D'Journo XB, Doddoli C, Michelet P, Loundou A, Trousse D, Giudicelli R, et al. Transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the oesophagus: standard versus extended two-field mediastinal lymphadenectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 de abril de 2005;27(4):697-704.
87. Ye T, Sun Y, Zhang Y, Zhang Y, Chen H. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* diciembre de 2013;96(6):1933-41.
88. Bona D, Lombardo F, Matsushima K, Cavalli M, Lastraioli C, Bonitta G, et al. Three-field versus two-field lymphadenectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A long-term survival meta-analysis. *Surgery.* 17 de septiembre de 2021;S0039-6060(21)00844-8.
89. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-Term Results of RTOG Trial 8911 (USA Intergroup 113): A Random Assignment Trial Comparison of Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 20 de agosto de 2007;25(24):3719-25.
90. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2074-84.
91. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265(3):481-91.
92. Kang J, Chang JY, Sun X, Men Y, Zeng H, Hui Z. Role of Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma: A meta-analysis of 2165 Patients. *J Cancer.* 2018;9(3):584-93.
93. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de agosto de 2014;32(23):2416-22.

94. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 6 de septiembre de 2001;345(10):725-30.
95. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Saxton JP, Videtic GMM, Murthy SC, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. octubre de 2009;4(10):1264-9.
96. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 1 de abril de 2021;384(13):1191-203.
97. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 5 de mayo de 1999;281(17):1623-7.
98. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de marzo de 2002;20(5):1167-74.
99. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de marzo de 2014;15(3):305-14.
100. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. marzo de 2014;25(3):638-43.
101. Gowryshankar A, Nagaraja V, Eslick GD. HER2 status in Barrett's esophagus & esophageal cancer: a meta analysis. *J Gastrointest Oncol*. febrero de 2014;5(1):25-35.
102. HUANG J-X, ZHAO K, LIN M, WANG Q, XIAO W, LIN M-S, et al. HER2 gene amplification in esophageal squamous cell carcinoma is less than in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett*. julio de 2013;6(1):13-8.
103. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2022;386(5):449-62.
104. Freeman RK, Ascioti AJ, Mahidhara RJ. Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am*. octubre de 2012;92(5):1337-51.
105. Manon C. W. Spaander, Todd H. Baron, Peter D. Siersema, Lorenzo Fuccio, Brigitte Schumacher, Àngels Escorsell, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *ESGE guidelines*. 2016;
106. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, Chathadi KV, Fanelli RD, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2013;77(3):328-34.
107. Rabenstein T. Palliative Endoscopic Therapy of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*. octubre de 2015;31(5):354-9.

108. Low DE, Bodnar A. Update on clinical impact, documentation, and management of complications associated with esophagectomy. *Thorac Surg Clin*. noviembre de 2013;23(4):535-50.
109. Saeki H, Tsutsumi S, Tajiri H, Yukaya T, Tsutsumi R, Nishimura S, et al. Prognostic Significance of Postoperative Complications After Curative Resection for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg*. marzo de 2017;265(3):527-33.
110. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. agosto de 2015;262(2):286-94.
111. Kamarajah SK, Lin A, Tharmaraja T, Bharwada Y, Bundred JR, Nepogodiev D, et al. Risk factors and outcomes associated with anastomotic leaks following esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 16 de marzo de 2020;33(3).
112. Alanezi K, Urschel JD. Mortality secondary to esophageal anastomotic leak. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. abril de 2004;10(2):71-5.
113. Kechagias A, Rossum PSN van, Ruurda JP, Hillegersberg R van. Ischemic Conditioning of the Stomach in the Prevention of Esophagogastric Anastomotic Leakage After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 1 de abril de 2016;101(4):1614-23.
114. Mingol-Navarro F, Ballester-Pla N, Jimenez-Rosellon R. Ischaemic conditioning of the stomach previous to esophageal surgery. *J Thorac Dis*. abril de 2019;11(Suppl 5):S663-74.
115. Fabbi M, Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment. *Dis Esophagus*. 1 de enero de 2021;34(1):doaa039.
116. Schizas D, Kosmopoulos M, Giannopoulos S, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Karampetsou N, et al. Meta-analysis of risk factors and complications associated with atrial fibrillation after oesophagectomy. *Br J Surg*. abril de 2019;106(5):534-47.
117. Stawicki SPA, Prosciak MP, Gerlach AT, Bloomston M, Davido HT, Lindsey DE, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy: an indicator of postoperative morbidity. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. junio de 2011;59(6):399-405.
118. Chen L-T, Jiang C-Y. Impact of atrial arrhythmias after esophagectomy on recovery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2018;97(23):e10948.
119. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
120. Samuels SE, Stenmark MH, Lee JY, McHugh JB, Hayman JA, Orringer MB, et al. Neoadjuvant twice daily chemoradiotherapy for esophageal cancer: Treatment-related mortality and long-term outcomes. *Adv Radiat Oncol*. 1 de julio de 2017;2(3):308-15.
121. Jiang W, Verma V, Haque W, Moreno AC, Koshy M, Butler EB, et al. Post-treatment mortality after definitive chemoradiotherapy versus resection for esophageal cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 15 de abril de 2020;33(4):doz073.
122. Ren X, Wang L, Han C, Ren L. Retrospective analysis of safety profile of high-dose concurrent chemoradiotherapy for patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 1 de noviembre de 2018;129(2):293-9.

123. Luo H-S, Xu H-Y, Du Z-S, Li X-Y, Wu S-X, Huang H-C, et al. Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis. *Radiat Oncol*. 2 de mayo de 2019;14(1):74.
124. Peng F, Hu D, Lin X, Chen G, Liang B, Zhang H, et al. Analysis of Preoperative Metabolic Risk Factors Affecting the Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The Fujian Prospective Investigation of Cancer (FIESTA) Study. *EBioMedicine*. 1 de febrero de 2017;16:115-23.
125. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselaers N, Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open*. 10 de mayo de 2018;8(5).
126. Ji W, Zheng W, Li B, Cao C, Mao W. Influence of body mass index on the long-term outcomes of patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent esophagectomy as a primary treatment: A 10-year medical experience. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2016;95(29):e4204.
127. Su X-D, Zhang X, Xie H-J, Lin P, Zhang L, Rong T. Younger women have a better prognosis among patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy. *J Thorac Dis*. mayo de 2016;8(5):872-9.
128. Chen S, Weng H, Wang G, Yang J, Yang W, Liu D, et al. Prognostic Factors and Outcome for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Underwent Surgical Resection Alone: Evaluation of the Seventh Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 1 de abril de 2013;8(4):495-501.
129. Liu J, Wei Z, Zhang J, Hu W, Ma Z, Liu Q. Which factors are associated with extremely short-term survival after surgery in patients with esophageal squamous cell carcinoma? *Asia Pac J Clin Oncol*. septiembre de 2016;12(3):308-13.
130. Nishino T, Yoshida T, Inoue S, Fujiwara S, Goto M, Minato T, et al. Gender differences in clinicopathological features and prognosis of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Esophagus*. 1 de abril de 2017;14(2):122-30.
131. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. diciembre de 1982;5(6):649-55.
132. Song T, Wan Q, Yu W, Li J, Lu S, Xie C, et al. Pretreatment nutritional risk scores and performance status are prognostic factors in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 19 de octubre de 2017;8(58):98974-84.
133. Hamai Y, Hihara J, Emi M, Furukawa T, Murakami Y, Nishibuchi I, et al. Evaluation of Prognostic Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery. *World J Surg*. 2018;42(5):1496-505.
134. Oguma J, Ozawa S, Kazuno A, Yamamoto M, Ninomiya Y, Yatabe K. Prognostic significance of sarcopenia in patients undergoing esophagectomy for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 1 de julio de 2019;32(7).
135. Clavier J-B, Antoni D, Atlani D, Ben Abdelghani M, Schumacher C, Dufour P, et al. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. agosto de 2014;27(6):560-7.

136. Nakatani M, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Nakade H, et al. Prognostic significance of the prognostic nutritional index in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 1 de agosto de 2017;30(8):1-7.
137. Hikage M, Taniyama Y, Sakurai T, Sato C, Takaya K, Okamoto H, et al. The Influence of the Perioperative Nutritional Status on the Survival Outcomes for Esophageal Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2019;26(13):4744-53.
138. Kayani B, Okabayashi K, Ashrafian H, Harling L, Rao C, Darzi A, et al. Does obesity affect outcomes in patients undergoing esophagectomy for cancer? A meta-analysis. *World J Surg*. agosto de 2012;36(8):1785-95.
139. Lagarde SM, ten Kate FJW, Reitsma JB, Busch ORC, van Lanschot JJB. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2006;24(26):4347-55.
140. Bus P, Lemmens VE, van Oijen MG, Creemers G-J, Nieuwenhuijzen GA, van Baal JW, et al. Prognostic factors for medium- and long-term survival of esophageal cancer patients in the Netherlands. *J Surg Oncol*. abril de 2014;109(5):465-71.
141. Yuequan J, Shifeng C, Bing Z. Prognostic factors and family history for survival of esophageal squamous cell carcinoma patients after surgery. *Ann Thorac Surg*. septiembre de 2010;90(3):908-13.
142. Wen D, Wang S, Zhang L, Wei L, Zhou W, Peng Q. Early onset, multiple primary malignancies, and poor prognosis are indicative of an inherited predisposition to esophageal squamous cell carcinoma for the familial as opposed to the sporadic cases--an update on over 14-year survival. *Eur J Med Genet*. diciembre de 2009;52(6):381-5.
143. Tustumi F, Kimura CMS, Takeda FR, Uema RH, Salum RAA, Ribeiro-Junior U, et al. PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo*. septiembre de 2016;29(3):138-41.
144. Wang N, Jia Y, Wang J, Wang X, Bao C, Song Q, et al. Prognostic significance of lymph node ratio in esophageal cancer. *Tumor Biol*. 1 de abril de 2015;36(4):2335-41.
145. Hauge T, Amdal CD, Falk RS, Johannessen H-O, Johnson E. Long-term outcome in patients operated with hybrid esophagectomy for esophageal cancer - a cohort study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 23 de abril de 2020;1-7.
146. The Royal College of Pathologist. Cancer datasets and tissue pathways [Internet]. Disponible en: <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
147. College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
148. Law S, Arcilla C, Chu K, Wong J. The significance of histologically infiltrated resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. *Am J Surg*. 1 de septiembre de 1998;176(3):286-90.
149. Mariette C, Castel B, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. septiembre de 2003;29(7):588-93.

150. Davies AR, Pillai A, Sinha P, Sandhu H, Adeniran A, Mattsson F, et al. Factors associated with early recurrence and death after esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol.* abril de 2014;109(5):459-64.
151. Hsu P-K, Huang C-S, Wang B-Y, Wu Y-C, Chou T-Y, Hsu W-H. The Prognostic Value of the Number of Negative Lymph Nodes in Esophageal Cancer Patients After Transthoracic Resection. *Ann Thorac Surg.* 1 de septiembre de 2013;96(3):995-1001.
152. Lagarde SM, Navidi M, Gisbertz SS, van Laarhoven HWM, Sumpter K, Meijer SL, et al. Prognostic impact of extracapsular lymph node involvement after neoadjuvant therapy and oesophagectomy. *Br J Surg.* noviembre de 2016;103(12):1658-64.
153. Tu C-C, Hsu P-K, Chien L-I, Liu W-C, Huang C-S, Hsieh C-C, et al. Prognostic histological factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma after preoperative chemoradiation followed by surgery. *BMC Cancer.* 19 de enero de 2017;17:62.
154. Langer R, Ott K, Feith M, Lordick F, Siewert J-R, Becker K. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* diciembre de 2009;22(12):1555-63.
155. Phillips AW, Lagarde SM, Navidi M, Disep B, Griffin SM. Impact of Extent of Lymphadenectomy on Survival, Post Neoadjuvant Chemotherapy and Transthoracic Esophagectomy. *Ann Surg.* abril de 2017;265(4):750-6.
156. Bona D, Lombardo F, Matsushima K, Cavalli M, Lastraioli C, Bonitta G, et al. Three-field versus two-field lymphadenectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A long-term survival meta-analysis. *Surgery.* 17 de septiembre de 2021;
157. Markar SR, Lagergren J. Surgical and Surgeon-Related Factors Related to Long-Term Survival in Esophageal Cancer: A Review. *Ann Surg Oncol.* marzo de 2020;27(3):718-23.
158. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg.* agosto de 2017;266(2):232-6.
159. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 11 de abril de 2002;346(15):1128-37.
160. Derogar M, Sadr-Azodi O, Johar A, Lagergren P, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to survival after esophageal cancer surgery in a population-based study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2013;31(5):551-7.
161. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PAS. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2011;80(4):996-1001.
162. Okumura H, Uchikado Y, Matsumoto M, Owaki T, Kita Y, Omoto I, et al. Prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Clin Oncol.* abril de 2013;18(2):329-34.
163. Hölscher A, Drebber U, Schmidt H, Bollschweiler E. Prognostic Classification of Histopathologic Response to Neoadjuvant Therapy in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* noviembre de 2014;260(5):779-85.

164. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico-pathologic correlations. *Cancer*. 1 de junio de 1994;73(11):2680-6.
165. Bollschweiler E, Hölscher AH, Metzger R. Histologic tumor type and the rate of complete response after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *Future Oncol Lond Engl*. enero de 2010;6(1):25-35.
166. Anderegg MCJ, Lagarde SM, Jagadeham VP, Gisbertz SS, Immanuel A, Meijer SL, et al. Prognostic Significance of the Location of Lymph Node Metastases in Patients With Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Ann Surg*. noviembre de 2016;264(5):847-53.
167. Liu S-L, Xi M, Yang H, Yang Y-D, Wu Y-J, Zhao L, et al. Is There a Correlation Between Clinical Complete Response and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Cancer? *Ann Surg Oncol*. 1 de enero de 2016;23(1):273-81.
168. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Mason R, Lagergren J. Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 1 de julio de 2012;38(7):555-61.
169. Baba Y, Yoshida N, Shigaki H, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Sakamoto Y, et al. Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients With Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-institution Study. *Ann Surg*. 2016;264(2):305-11.
170. Xia BT, Rosato EL, Chojnacki KA, Crawford AG, Weksler B, Berger AC. Major Perioperative Morbidity Does Not Affect Long-Term Survival in Patients Undergoing Esophagectomy for Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. *World J Surg*. 1 de febrero de 2013;37(2):408-15.
171. Yamamoto M, Shimokawa M, Yoshida D, Yamaguchi S, Ohta M, Egashira A, et al. The survival impact of postoperative complications after curative resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma: propensity score-matching analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 de mayo de 2020;146(5):1351-60.
172. Chen T, Cheng H, Chen X, Yuan Z, Yang X, Zhuang M, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 3 de noviembre de 2015;5(1):1-9.
173. Wang B-Y, Liu C-Y, Lin C-H, Hsu P-K, Hsu W-H, Wu Y-C, et al. Endoscopic tumor length is an independent prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2149-58.
174. Hollis AC, Quinn LM, Hodson J, Evans E, Plowright J, Begum R, et al. Prognostic significance of tumor length in patients receiving esophagectomy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. diciembre de 2017;116(8):1114-22.
175. Feng J-F, Huang Y, Zhao Q. Tumor length in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma: is it a prognostic factor? *Ups J Med Sci*. agosto de 2013;118(3):145-52.
176. Xu H, Wu S, Luo H, Chen C, Lin L, Huang H, et al. Prognostic value of tumor length and diameter for esophageal squamous cell cancer patients treated with definitive (chemo)radiotherapy: Potential indicators for nonsurgical T staging. *Cancer Med*. octubre de 2019;8(14):6326-34.
177. Cai W, Ge W, Yuan Y, Ding K, Tan Y, Wu D, et al. A 10-year Population-based Study of the Differences between NECs and Carcinomas of the Esophagus in Terms of Clinicopathology and Survival. *J Cancer*. 2019;10(6):1520-7.
178. Chen Z, Ren Y, Du XL, Yang J, Shen Y, Li S, et al. Incidence and survival differences in esophageal cancer among ethnic groups in the United States. *Oncotarget*. 30 de marzo de 2017;8(29):47037-51.

179. Ye G, Chen Z, Wang L, Hu Z, Bian Y, Yang X, et al. Log odds of positive lymph nodes predicts survival in patients treated with neoadjuvant therapy followed by esophagectomy. *J Surg Oncol.* junio de 2020;121(7):1074-83.
180. Chen W-H, Huang Y-L, Chao Y-K, Yeh C-J, Chang H-K, Tseng C-K, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* enero de 2015;22(1):338-43.
181. Chen J-W, Xie J-D, Ling Y-H, Li P, Yan S-M, Xi S-Y, et al. The prognostic effect of perineural invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 5 de mayo de 2014;14:313.
182. Chen J-X, Lu T-Y, Fang H-Y, Lin Y-S, Lee J-M. The Impact of Pretreatment PET/CT Nodal Status on Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Chemoradiation. *World J Surg.* julio de 2020;44(7):2323-31.
183. Shiraishi O, Yasuda T, Kato H, Iwama M, Hiraki Y, Yasuda A, et al. Risk Factors and Prognostic Impact of Mediastinal Lymph Node Metastases in Patients with Esophagogastric Junction Cancer. *Ann Surg Oncol.* octubre de 2020;27(11):4433-40.
184. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg.* enero de 2008;247(1):71-6.
185. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, Schipper PH, Kesler KA, Law S, et al. Esophageal Cancer: Associations With (pN+) Lymph Node Metastases. *Ann Surg.* enero de 2017;265(1):122-9.
186. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Behal H, Théreaux J, et al. Discrepancy Between Clinical and Pathologic Nodal Status of Esophageal Cancer and Impact on Prognosis and Therapeutic Strategy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3911-20.
187. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, et al. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg.* agosto de 2008;248(2):221-6.
188. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg.* febrero de 2008;247(2):365-71.
189. Cao J, Yuan P, Ma H, Ye P, Wang Y, Yuan X, et al. Log Odds of Positive Lymph Nodes Predicts Survival in Patients After Resection for Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 1 de agosto de 2016;102(2):424-32.
190. Lagarde SM, Reitsma JB, de Castro SMM, Ten Kate FJW, Busch ORC, van Lanschot JJB. Prognostic nomogram for patients undergoing oesophagectomy for adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Br J Surg.* noviembre de 2007;94(11):1361-8.
191. Lagarde SM, Reitsma JB, Ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, Zwinderman AH, et al. Predicting individual survival after potentially curative esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Ann Surg.* diciembre de 2008;248(6):1006-13.
192. Liu F, Zhou R, Jiang F, Liu G, Li K, Zhu G. Proposal of a Nomogram for Predicting Survival in Patients with Siewert Type II Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction After Preoperative Radiation. *Ann Surg Oncol.* mayo de 2019;26(5):1292-300.

193. Song KJ, Arndt AT. Is a Novel Nomogram Better Than TNM Staging at Predicting Survival in Siewert Type 2 Adenocarcinoma? *Ann Surg Oncol*. mayo de 2019;26(5):1182-3.
194. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, Blum MA, Welsh JW, Lin SH, et al. Nomograms for prognostication of outcome in patients with esophageal and gastroesophageal carcinoma undergoing definitive chemoradiotherapy. *Oncology*. 2012;82(2):108-13.
195. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. octubre de 1978;49(4):239-43.
196. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp*. 1 de septiembre de 2010;88(3):174-9.
197. Gil Negrete, Aitziber, Areizaga, Ane, Querejeta, Arrate, Larburu, Santiago, Asensio, Jose Ignacio, Eizaguirre, Emma, et al. Protocolo para el manejo del cáncer esofágico Hospital Universitario Donostia. San Sebastián; 2017.
198. Fan Y, Yuan J-M, Wang R, Gao Y-T, Yu MC. Alcohol, Tobacco and Diet in Relation to Esophageal Cancer: The Shanghai Cohort Study. *Nutr Cancer*. 2008;60(3):354.
199. Walters DM, McMurry TL, Isbell JM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Understanding Mortality as a Quality Indicator After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 1 de agosto de 2014;98(2):506-12.
200. Jeong H, Im H-S, Bang Y, Kim Y-H, Kim HR, Lee HJ, et al. Analysis of clinical outcomes and prognostic factors in patients treated with definitive chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. marzo de 2021;10(5):1745-58.
201. Mohammad NH, Hulshof MC, Bergman JJ, Geijsen D, Wilmink JW, Henegouwen MI van B, et al. Acute toxicity of definitive chemoradiation in patients with inoperable or irresectable esophageal carcinoma. *BMC Cancer*. diciembre de 2014;14(1):1-6.
202. Kim E, Koroukian S, Thomas CR. Conditional Survival of Esophageal Cancer An Analysis from the SEER Registry (1988–2011). *J Thorac Oncol*. 1 de octubre de 2015;10(10):1490-7.
203. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol*. 29 de marzo de 2020;11(2):55-64.
204. Xie S-H, Wahlin K, Lagergren J. Cause of death in patients diagnosed with esophageal cancer in Sweden: a population-based study. *Oncotarget*. 11 de febrero de 2017;8(31):51800-9.
205. Deng H-Y, Zha P, Peng L, Hou L, Huang K-L, Li X-Y. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 32(3).
206. Paireder M, Asari R, Kristo I, Rieder E, Tamandl D, Ba-Ssalamah A, et al. Impact of sarcopenia on outcome in patients with esophageal resection following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. febrero de 2017;43(2):478-84.
207. Kubo Y, Miyata H, Sugimura K, Shinno N, Asukai K, Hasegawa S, et al. Prognostic Implication of Postoperative Weight Loss After Esophagectomy for Esophageal Squamous Cell Cancer. *Ann Surg Oncol*. enero de 2021;28(1):184-93.

208. Kauppila JH, Xie S, Johar A, Markar SR, Lagergren P. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg*. agosto de 2017;104(9):1131-40.
209. Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. agosto de 2012;147(8):768-76.
210. Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G, Pritchard SA, Welch IM. Tumor length as a prognostic factor in esophageal malignancy: univariate and multivariate survival analyses. *J Surg Oncol*. 15 de marzo de 2006;93(4):258-67.
211. Wang B-Y, Goan Y-G, Hsu P-K, Hsu W-H, Wu Y-C. Tumor Length as a Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1 de marzo de 2011;91(3):887-93.
212. Wu J, Chen Q-X. Prognostic and predictive significance of tumor length in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection. *BMC Cancer*. 7 de julio de 2016;16:394.
213. Fiore FD, Leclaire S, Rigal O, Galais M-P, Soussan EB, David I, et al. Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de julio de 2006;12(26):4185-90.
214. Jiang N, Ge X-L, Zhang Z-Y, Liu J, Wang P-P, Sun X-C, et al. Prognostic Factors for Patients with Esophageal Cancer Receiving Definitive Radiotherapy Alone: A Retrospective Analysis. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3229-34.
215. Khan OA, Alexiou C, Soomro I, Duffy JP, Morgan WE, Beggs FD. Pathological determinants of survival in node-negative oesophageal cancer. *Br J Surg*. diciembre de 2004;91(12):1586-91.
216. Torgersen Z, Sundaram A, Hoshino M, Willer B, Fang X, Tashi T, et al. Prognostic implications of lymphadenectomy in esophageal cancer after neo-adjuvant therapy: a single center experience. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. octubre de 2011;15(10):1769-76.
217. Makary MA, Kiernan PD, Sheridan MJ, Tonnesen G, Hetrick V, Vaughan B, et al. Multimodality treatment for esophageal cancer: the role of surgery and neoadjuvant therapy. *Am Surg*. agosto de 2003;69(8):693-700; discussion 700-702.
218. Shridhar R, Hoffe SE, Almhanna K, Weber JM, Chuong MD, Karl RC, et al. Lymph Node Harvest in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 1 de septiembre de 2013;20(9):3038-43.
219. Miyata H, Sugimura K, Yamasaki M, Makino T, Tanaka K, Morii E, et al. Clinical Impact of the Location of Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Chemotherapy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. enero de 2019;26(1):200-8.
220. Zhao Y, Zhong S, Li Z, Zhu X, Wu F, Li Y. Pathologic lymph node ratio is a predictor of esophageal carcinoma patient survival: a literature-based pooled analysis. *Oncotarget*. 15 de julio de 2017;8(37):62231-9.
221. Tan Z, Ma G, Yang H, Zhang L, Rong T, Lin P. Can lymph node ratio replace pn categories in the tumor-node-metastasis classification system for esophageal cancer? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. agosto de 2014;9(8):1214-21.
222. Worrell SG. Esophageal Cancer and Surgical Margins: When a Positive Is a Negative. *Ann Surg Oncol*. 1 de mayo de 2020;27(5):1316-7.

223. Blewett CJ, Miller JD, Ramlawi B, Young JE, BennettWF null, Urschel JD. Local recurrence after total or subtotal esophagectomy for esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res CR*. marzo de 2001;20(1):17-9.
224. Chiu C-H, Chao Y-K, Wen Y-W, Chang H-K, Tseng C-K, Liu Y-H. Unexpected Microscopically Positive Proximal Resection Margins in Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy: Predictors and Prognostic Significance. *World J Surg*. 1 de enero de 2017;41(1):191-9.
225. Kang CH, Hwang Y, Lee HJ, Park IK, Kim YT. Risk Factors for Local Recurrence and Optimal Length of Esophagectomy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. octubre de 2016;102(4):1074-80.
226. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol*. 1 de julio de 2010;17(7):1721-4.
227. Shi H, Zhang K, Niu Z-X, Wang W-P, Gao Q, Chen L-Q. Does tumour location influence postoperative long-term survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma?†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 de agosto de 2015;48(2):266-72.
228. Wang N, Jia Y, Wang J, Wang X, Bao C, Song Q, et al. Prognostic significance of lymph node ratio in esophageal cancer. *Tumor Biol*. 1 de abril de 2015;36(4):2335-41.
229. Kim D-E, Kim U-J, Choi W-Y, Kim M-Y, Kim S-H, Kim M-J, et al. Clinical Prognostic Factors for Locally Advanced Esophageal Squamous Carcinoma Treated after Definitive Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. diciembre de 2013;45(4):276-84.
230. Nam SY, Jeon SW, Lee SJ, Kwon YH, Lee HS, Kim SK. Clinical Factors to Predict the Response to Concurrent Chemoradiotherapy and Survival in Esophageal Cancer Patients. *Gut Liver*. 15 de julio de 2020;14(4):450-8.
231. Schuell B, Gruenberger T, Kornek GV, Dworan N, Depisch D, Lang F, et al. Side effects during chemotherapy predict tumour response in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. octubre de 2005;93(7):744-8.
232. Dahl O, Horn A, Mella O. Do Acute Side-Effects During Radiotherapy Predict Tumour Response in Rectal Carcinoma? *Acta Oncol*. 1 de enero de 1994;33(4):409-13.
233. Hennies S, Hermann RM, Gaedcke J, Grade M, Hess CF, Christiansen H, et al. Increasing toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy as positive prognostic factor for patients with esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 1 de marzo de 2014;27(2):146-51.
234. Su D, Zhou X, Chen Q, Jiang Y, Yang X, Zheng W, et al. Prognostic Nomogram for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Radical Esophagectomy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124437.
235. Duan J, Deng T, Ying G, Huang D, Zhang H, Zhou L, et al. Prognostic nomogram for previously untreated patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy followed by adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. abril de 2016;46(4):336-43.
236. Zheng Y, Fu S, He T, Yan Q, Di W, Wang J. Predicting prognosis in resected esophageal squamous cell carcinoma using a clinical nomogram and recursive partitioning analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. agosto de 2018;44(8):1199-204.
237. Deng W, Zhang W, Yang J, Ni W, Yu S, Li C, et al. Nomogram to Predict Overall Survival for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Radical Esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. septiembre de 2019;26(9):2890-8.

238. Li X, Xu J, Zhu L, Yang S, Yu L, Lv W, et al. A novel nomogram with preferable capability in predicting the overall survival of patients after radical esophageal cancer resection based on accessible clinical indicators: A comparison with AJCC staging. *Cancer Med.* julio de 2021;10(13):4228-39.
239. Merritt RE, Abdel-Rasoul M, Souza DMD, Kneuertz PJ. Nomograms for predicting overall and recurrence-free survival after trimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2021;123(4):881-90.
240. Goense L, van Rossum PSN, Xi M, Maru DM, Carter BW, Meijer GJ, et al. Preoperative Nomogram to Risk Stratify Patients for the Benefit of Trimodality Therapy in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1598-607.
241. Shapiro J, van Klaveren D, Lagarde SM, Toxopeus ELA, van der Gaast A, Hulshof MCCM, et al. Prediction of survival in patients with oesophageal or junctional cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Br J Surg.* 1 de julio de 2016;103(8):1039-47.
242. Wang P, Yang M, Wang X, Zhao Z, Li M, Yu J. A nomogram for the predicting of survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing definitive chemoradiotherapy. *Ann Transl Med.* febrero de 2021;9(3):233.



ANEXOS

ANEXOS

Anexo I. Informe del Comité Ético Investigador

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

D^a. Iratxe Irreta Barallobre, Secretaria del Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: ***“Desarrollo y validación externa de un nomograma pronóstico para el cáncer de esófago.”*** Código de Protocolo: LMG-NCE-2018-01.

Versión Protocolo: 3 de 15 de Enero de 2021

Y que este Comité reunido el día 26/01/2021 (recogido en acta 01/2021) ha decidido Aprobar dicho estudio y que sea realizado por:


- Laura Martí Gelonch – Cirugía General – Hospital U Donostia

Lo que firmo en San Sebastián, a 26 de Enero de 2021



Iratxe Urreta Barallobre
Secretaria CEI del AS Gipuzkoa

Anexo II. Consentimiento Informado de Resección Esofágica

 Osakidetza DONOSTIALDEA ESI OSI DONOSTIALDEA	1. abizena / 1º apellido 2. abizena / 2º apellido Izena / Nombre HK zk. / Nº H
	Adina/Edad Zerbitzua/Servicio Ohea/Cama
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESECCIÓN DEL ESÓFAGO	
<p>NOMBRE DEL MÉDICO: SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA Fecha:</p> <p>INFORMACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediante este procedimiento se pretende extirpar la parte del esófago enfermo para mejorar los síntomas y evitar las complicaciones (sangrado, perforación, obstrucción...) Mediante esta técnica se va a quitar una parte o todo el esófago alterado por la enfermedad. La vía de abordaje será por el cuello, tórax o abdomen y con frecuencia se combinan varias vías. Para la reconstrucción de la continuidad digestiva se usará el estómago o una parte del intestino según la localización de la enfermedad. Generalmente en el postoperatorio se necesitará la administración de alimentación intravenosa o enteral (por sonda). En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a órganos abdominales, como el estómago o el bazo. Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionar el tratamiento más adecuado. El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos será informado por el anestesiólogo, y es posible que, durante o después de la intervención, sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados. La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos, salvo que manifieste lo contrario. Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con fines científicos, en ningún caso comercial, salvo que manifieste lo contrario. <p>ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO</p> <ul style="list-style-type: none"> En su caso la alternativa más eficaz es la cirugía. Si la rechaza se puede plantear la posibilidad de una prótesis o tratamiento adyuvante como paliación de los síntomas. <p>RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO</p> <p>A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:</p> <p>Poco graves y frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infección y sangrado de la herida quirúrgica, flebitis, dificultad transitoria al tragar, alteración transitoria de la voz, trastornos digestivos (diarrea, vómitos, etc.), dolor prolongado en la zona de la operación. <p>Poco frecuentes y graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la misma), sangrado o infección intraabdominal, fistula o estenosis por alteración de la cicatrización de la sutura, complicaciones pleuropulmonares, lesión del nervio recurrente (alteración de la voz), lesión del conducto linfático, recidiva de la enfermedad. <p>Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y en ocasiones, puede producirse la muerte.</p> <p>RIESGOS PERSONALIZADOS</p> <p>Por su situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como.....</p>	
<p>DECLARO: Que he sido informado por el médico, de las ventajas e inconvenientes del tratamiento propuesto y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas. En consecuencia: DOY MI CONSENTIMIENTO PARA RESECCIÓN DEL ESÓFAGO</p> <p>Firma del paciente, NombreD.N.I.</p>	<p>DECLARO: Que he proporcionado la información adecuada al paciente y he dado respuesta a las dudas planteadas.</p> <p>Firma del médico responsable, Nombre Nº de Colegiado</p>
<p>REPRESENTANTE LEGAL (en caso de incapacidad del paciente):</p> <p>D.Ñ/a D.N.I.</p> <p>Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):..... Firma.....</p> <p style="text-align: center;">He decidido REVOCAR MI ANTERIOR AUTORIZACIÓN</p>	
<p>Firma Paciente Informado</p> <p>D/Ñ/a:..... ... DNI:.....</p>	<p>Firma Representante Legal del Paciente</p> <p>D.Ñ/a:..... DNI:.....</p>

Anexo III. Malnutrition Screening Tool

Preguntas	Puntaje
1. ¿Ha perdido peso de manera involuntaria recientemente?	
No	0
No estoy seguro	2
Si ha perdido peso ¿cuántos kilogramos?	
1-5 kg	1
6-10 kg	2
11-15 kg	3
> 15 kg	4
No estoy seguro	0
2. ¿Ha comido menos de lo normal a causa de disminución del apetito?	
No	0
Sí	1

MST = 0 o 1 sin riesgo. MST \geq 2 en riesgo de desnutrición.

Anexo IV

Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE

Por favor, conteste al siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción correcta, cuando se le ofrecen varias

Nombre y Apellidos _____	Edad _____ años Fecha / /
PESO actual _____ kg Peso hace 3 meses _____ kg	DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE: SÍ NO Si la respuesta era SÍ, señale cuál / cuáles de los siguientes problemas presenta: falta de apetito ganas de vomitar vómitos estreñimiento diarrea olores desagradables los alimentos no tienen sabor sabores desagradables me siento lleno enseguida dificultad para tragar problemas dentales dolor. ¿Dónde? _____ _____ depresión problemas económicos
ALIMENTACIÓN respecto hace 1 mes: como más como igual como menos Tipo de alimentos: dieta normal pocos sólidos sólo líquidos sólo preparados nutricionales muy poco	
ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes: normal menor de lo habitual sin ganas de nada paso más de la mitad del día en cama o sentado	
Muchas gracias. A partir de aquí, lo completará su Médico	
ENFERMEDADES: _____ _____ TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: _____ _____ OTROS TRATAMIENTOS: _____ _____	EXPLORACIÓN FÍSICA: Pérdida de tejido adiposo: SÍ. Grado _____ NO Pérdida de masa muscular: SÍ. Grado _____ NO Edemas y/o ascitis: SÍ. Grado _____ NO Úlceras por presión: SÍ NO Fiebre: SÍ NO
ALBÚMINA antes de tratamiento oncológico: _____ g/dl PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico: _____ mg/dl	

VALORACIÓN GLOBAL, teniendo en cuenta el formulario, señale lo que corresponda a cada dato clínico para realizar la evaluación final:

DATO CLÍNICO	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	deterioro leve-moderado	deterioro grave
Impedimentos para ingesta	NO	leves-moderados	graves
Deterioro de actividad	NO	leve-moderado	grave
Edad	65	>65	>65
Úlceras por presión	NO	NO	SÍ
Fiebre / corticoides	NO	leve / moderada	elevada
Tto. antineoplásico	bajo riesgo	medio riesgo	alto riesgo
Pérdida adiposa	NO	leve / moderada	elevada
Pérdida muscular	NO	leve / moderada	elevada
Edemas / ascitis	NO	leve / moderados	importantes
Albúmina (previa al tto)	>3,5	3'0-3,5	<3,0
Prealbúmina (tras tto)	>18	15-18	<15

VALORACIÓN GLOBAL,

A: buen estado nutricional

B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición

C: malnutrición grave

Anexo V

Análisis univariado grupo cirugía directa (factores relacionados con SLE)

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	4 (15.4)		Referencia	
<i>Hombre</i>	22 (84.6)	0.82	0.28-2.37	0.709
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	12 (46.2)		Referencia	
<i>III-IV</i>	14 (53.8)	1.78	0.86-3.87	0.141
EB				
<i>Ausencia</i>	21 (80.8)		Referencia	
<i>Presencia</i>	5 (19.2)	0.37	0.14-1.00	0.050
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	20 (76.9)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	6 (23.1)	2.48	0.99-6.02	0.053
Comorbilidad de Charlson				
<i>Baja</i>	15 (57.7)		Referencia	
<i>Alta</i>	11 (42.3)	1.43	0.65-3.13	0.364
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	0 (0)		Referencia	
<i>Ausencia</i>	26 (100)	0.048	0-2237.89	0.579
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	20 (76.9)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	6 (23.1)	2.36	0.94-5.87	0.066
IMC (media +/- DE)				
	25.2±3.1	0.913	0.80-1.03	0.162
Albúmina (media +/- DE)				
	39.2±6.0	0.923	0.83-1.02	0.142
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	14 (53.8)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	12 (46.2)	1.41	0.65-3.04	0.385
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	3 (11.5)		Referencia	0.016
<i>Medio</i>	5 (19.2)	2.866	0.66-12.41	0.159
<i>Inferior/UEG</i>	18 (69.2)	0.630	0.18-2.14	0.460
No estenosante				
	17 (65.4)		Referencia	
Estenosante				
	9 (34.6)	1.48	0.66-3.32	0.341
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	4 (15.4)		Referencia	0.010
<i>Moderado</i>	15 (57.7)	1.945	0.58-6.48	0.277
<i>Mal</i>	3 (11.5)	4.408	1.00-20.21	0.056
<i>Desconocido</i>	11 (42.3)	0.622	0.19-1.95	0.417
Longitud en EGD				
	3.80±1.7	1.124	0.84-1.49	0.420

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
cTNM				
<i>I</i>	4 (15.4)		Referencia	0.295
<i>II</i>	15 (57.7)	1.43	0.47-4.31	0.524
<i>III</i>	7 (26.9)	2.49	0.73-8.54	0.154
Acceso				
<i>Abierto</i>	5 (19.2)		Referencia	0.074
<i>MIE</i>	14 (53.8)	0.29	0.10-0.85	0.023
<i>Híbrido</i>	7 (26.9)	0.43	0.14-1.38	0.158
Tipo de intervención				
<i>Mc.Keown</i>	9 (34.6)		Referencia	0.599
<i>Ivor-Lewis</i>	11 (42.3)	1.83	0.75-4.47	0.183
<i>Transhiatal</i>	6 (23.1)	1.19	0.42-3.36	0.735
<i>Gastrectomía total</i>	0	0	-	0.981
Tipo de linfadenectomía				
<i>Inferior a estándar</i>	5 (19.2)		Referencia	
<i>Estándar</i>	21 (80.8)	0.87	0.54-1.42	0.587
Clavien-Dindo				
<i>0</i>	10 (38.5)		Referencia	0.287
<i>I-II</i>	6 (23)	0.56	0.24-1.56	0.275
<i>III-IV</i>	10 (38.5)	1.28	0.53-3.07	0.584
Reingreso				
<i>No</i>	21 (80)		Referencia	0.311
<i>Sí a 30 días</i>	1 (3.8)	0.31	0.04-0.31	0.250
<i>Sí a 90 días</i>	4 (15.4)	1.63	0.56-4.79	0.367
Dehiscencia no	20 (76.9)		Referencia	
Dehiscencia sí	6 (23.1)	0.93	0.37-2.29	0.863
No complicaciones respiratorias	17 (65.4)		Referencia	
Complicaciones respiratorias	9 (34.6)	2.11	0.93-4.76	0.070
Cirugía				
<i>R0</i>	23 (88.5)		Referencia	
<i>R1</i>	3 (11.5)	1.43	0.42-4.77	0.564
Margen de resección proximal				
<i>≥5cm</i>	5 (19.2)		Referencia	
<i><5cm</i>	21 (80.8)	2.07	0.77-5.52	0.145
Grado diferenciación AP				
<i>G1</i>	4 (15.4)		Referencia	0.642
<i>G2</i>	8 (30.8)	1.71	0.63-4.64	0.289
<i>G3</i>	3 (11.5)	1.93	0.68-5.44	0.214
<i>Gx</i>	11 (42.3)	0	-	0.983
Invasión perineural				
<i>No</i>	17 (65.4)		Referencia	
<i>Sí</i>	9 (34.6)	2.67	1.18-6.01	0.018
Invasión linfovascular				
<i>No</i>	16 (61.5)		Referencia	
<i>Sí</i>	10 (38.5)	4.00	1.78-9.00	0.001

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Tamaño T (cm)				
<3.5 cm	13 (50)		Referencia	
≥3.5 cm	13 (50)	3.07	1.40-6.74	0.005
Núm. ganglios reseca-	16.59±7.4	1.02	0.97-1.07	0.456
dados				
Núm. ganglios afectos	4.42±5.4	1.15	1.07-1.23	0.000
Estadía-				0.265
je pT				
Estadía-				
je pN				
<i>N0</i>	9 (34.6)		Referencia	0.002
<i>N1</i>	5 (19.2)	3.24	1.07-9.76	0.036
<i>N2</i>	5 (19.2)	5.18	1.71-15.67	0.004
<i>N3</i>	7 (26.9)	6.00	2.21-16.25	0.000
Ratio ganglionar	0.23±0.2	18.04	4.31-75.50	0.000
Estadía-				
je pTNM				
<i>0</i>	1 (3.8)		Referencia	0.008
<i>I</i>	6 (23.1)	1.19	0.14-9.89	0.871
<i>II</i>	3 (11.5)	2.53	0.26-24.38	0.421
<i>III</i>	7 (26.9)	3.25	0.39-26.59	0.271
<i>IV</i>	9 (34.6)	7.69	0.97-61.29	0.054
Tto complementario				
<i>Sí</i>	6 (23.1)		Referencia	
<i>No</i>	20 (76.9)	1.29	0.52-3.24	0.578

Anexo VI

Análisis univariado grupo cirugía directa (factores relacionados con SCE)

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	4 (16)		Referencia	
<i>Hombre</i>	21 (84)	0.820	0.28-2.39	0.716
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	11 (44)		Referencia	
<i>III-IV</i>	14 (56)	1.90	0.86-4.19	0.112
EB				
<i>Ausencia</i>	21 (84)		Referencia	
<i>Presencia</i>	4 (16)	0.31	0.11-0.89	0.031
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	20 (80)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	5 (20)	2.01	0.75-5.39	0.164
Comorbilidad de Charlson				
<i>Baja</i>	14 (56)		Referencia	
<i>Alta</i>	11 (44)	1.53	0.69-3.39	0.290
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	0		Referencia	
<i>Ausencia</i>	25 (100)	21.01	0-1028881.72	0.580
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	19 (76)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	6 (24)	2.20	0.87-5.53	0.093
IMC	25.12±3.1	0.901	0.78-1.02	0.123
Albúmina	38.8±6.1	0.921	0.83-1.02	0.121
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	13 (52)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	12 (48)	1.52	0.69-3.34	0.296
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	3 (12)		Referencia	0.008
<i>Medio</i>	5 (20)	2.96	0.67-13.07	0.150
<i>Inferior/UEG</i>	17 (68)	0.55	0.16-1.88	0.341
No estenosante en EDA	8 (32)		Referencia	
Estenosante en EDA	17 (68)	1.28	0.55-2.96	0.567
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	4 (16)		Referencia	0.010
<i>Moderado</i>	8 (32)	1.78	0.54-5.95	0.345
<i>Mal</i>	3 (12)	3.64	1.02-16.72	0.097
<i>Desconocido</i>	10 (40)	0.52	0.16-1.66	0.273
Longitud en EGD	3.79±1.7	1.13	0.85-1.50	0.396

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
cTNM				
<i>I</i>	4 (16)		Referencia	0.338
<i>II</i>	14 (56)	1.29	0.43-3.94	0.649
<i>III</i>	7 (28)	2.28	0.67-7.83	0.188
Acceso				
<i>Abierto</i>	5 (20)		Referencia	0.030
<i>MIE</i>	13 (52)	0.24	0.08-0.69	0.008
<i>Híbrido</i>	7 (28)	0.38	0.12-1.22	0.103
Tipo de intervención				
<i>Mc.Keown</i>	9 (36)		Referencia	0.738
<i>Ivor-Lewis</i>	10 (40)	1.66	0.66-4.16	0.273
<i>Transhiatal</i>	6 (24)	1.16	0.41-3.26	0.777
<i>Gastrectomía total</i>	0	0.00	0	0.981
Tipo de linfadenectomía				
<i>Inferior a estándar</i>	5 (20)		Referencia	
<i>Estándar</i>	20 (80)	1.28	0.48-3.42	0.618
Clavien-Dindo				
<i>0</i>	10 (40)		Referencia	0.400
<i>I-II</i>	6 (24)	0.55	0.20-1.53	0.255
<i>III-IV</i>	9 (36)	1.09	0.44-2.68	0.852
Reingreso				
<i>No</i>	21 (84)		Referencia	0.470
<i>Sí a 30 días</i>	1 (4)	0.300	0.40-2.23	0.240
<i>Sí a 90 días</i>	3 (12)	1.41	0.42-4.75	0.578
Dehiscencia no	20 (80)		Referencia	
Dehiscencia sí	5 (20)	0.785	0.29-2.09	0.629
No complicaciones respiratorias	16 (64)		Referencia	
Complicaciones respiratorias	9 (36)	2.13	0.94-4.85	0.071
Cirugía				
<i>R0</i>	22 (88)		Referencia	
<i>R1</i>	3 (12)	1.54	0.46-5.17	0.482
Margen de resección proximal				
<i>≥5cm</i>	5 (20)		Referencia	
<i><5cm</i>	20 (80)	1.99	0.74-5.34	0.170
Grado diferenciación AP				
<i>G1</i>	6 (24)		Referencia	0.732
<i>G2</i>	10 (40)	1.52	0.55-4.21	0.414
<i>G3</i>	9 (36)	1.81	0.64-5.11	0.261
<i>Gx</i>	0	0	0	0.983
Invasión perineural				
<i>No</i>	16 (64)		Referencia	
<i>Sí</i>	9 (36)	2.57	1.12-5.88	0.025

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
Invasión linfovascular				
<i>No</i>	15 (60)		Referencia	
<i>Sí</i>	10 (40)	3.94	1.74-8.96	0.001
Tamaño T (cm)				
<3.5 cm	13 (52)		Referencia	
≥3.5 cm	12 (48)	3.03	1.36-6.75	0.007
Num. ganglios resecaados	15.76±6.4	1.00	0.95-1.06	0.866
Num. ganglios afectados	4.56±5.5	1.16	1.07-1.25	0.000
Estadaje pT				0.947
Estadaje pN				
<i>N0</i>	9 (36)		Referencia	0.003
<i>N1</i>	4 (16)	2.44	0.74-8.62	0.140
<i>N2</i>	5 (20)	4.42	1.46-13.35	0.009
<i>N3</i>	7 (28)	5.95	2.19-16.11	0.000
Ratio ganglionar	0.24±0.26	21.21	4.80-93.69	0.000
Estadaje pTNM				
<i>0</i>	1 (4)		Referencia	0.011
<i>I</i>	6 (24)	1.19	0.14-9.95	0.867
<i>II</i>	3 (12)	2.61	0.27-25.13	0.406
<i>III</i>	6 (24)	2.66	0.32-22.30	0.366
<i>IV</i>	9 (36)	7.28	0.92-57.97	0.061
Tto complementario				
<i>Sí</i>	5 (20)		Referencia	
<i>No</i>	20 (80)	0.902	0.34-2.42	0.837

Anexo VII

Análisis univariado del grupo QTRDT neoadyuvante y cirugía (factores relacionados con SLE)

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	9 (13.2)		Referencia	
<i>Hombre</i>	59 (86.8)	1.17	0.58-2.36	0.659
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	36 (52.9)		Referencia	
<i>III-IV</i>	32 (47.1)	0.85	0.53-1.37	0.496
Presencia EB				
Ausencia EB	3 (4.4)		Referencia	
	65 (95.6)	0.86	0.27-2.75	0.807
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	54 (79.4)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	14 (20.6)	0.65	0.36-1.18	0.165
Comorbilidad de Charlson				
<i>Baja</i>	46 (67.6)		Referencia	
<i>Alta</i>	22 (32.4)	1.32	0.79-2.21	0.282
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	0 (0)		Referencia	
<i>Ausencia</i>	68 (100)	20.97	0.02-19192.27	0.382
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	47 (69.1)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	21 (30.9)	0.978	0.58-1.64	0.932
IMC	25.23±3.7	1.00	0.94-1.07	0.932
Albúmina	40±5.26	0.99	0.94-1.05	0.772
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	38 (55.9)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	30 (44.1)	0.71	0.44-1.15	0.165
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	6 (8.8)		Referencia	0.541
<i>Medio</i>	15 (22.1)	0.72	0.28-1.85	0.493
<i>Inferior/UEG</i>	47 (69.1)	0.99	0.42-2.32	0.985
No estenosante en EDA				
Estenosante en EDA	38 (55.9)		Referencia	
	30 (44.1)	1.08	0.67-1.76	0.734
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	11 (16.2)		Referencia	0.903
<i>Moderado</i>	17 (25)	0.99	0.47-2.12	0.987
<i>Mal</i>	11 (16.2)	1.27	0.55-2.94	0.572
<i>Desconocido</i>	29 (42.6)	0.98	0.49-1.97	0.972
Longitud en EGD	5.16±1.8	1.05	0.93-1.19	0.402

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
cTNM				
<i>I</i>	0			
<i>II</i>	10 (14.7)		Referencia	0.383
<i>III</i>	54 (79.4)	1.61	0.82-3.16	0.166
<i>IV</i>	4 (5.9)	1.54	0.48-4.91	0.469
Completa tto QTRDT Sí	67 (98.5)		Referencia	
Completa tto QTRDT No	1 (1.5)	0.55	0.07-3.93	0.548
Tipo de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	32 (47.1)		Referencia	0.161
<i>Hematológica</i>	8 (11.8)	0.85	0.39-1.86	0.695
<i>Gastrointestinal</i>	23 (33.8)	1.00	0.59-1.72	0.984
<i>Pulmonar</i>	5 (7.4)	2.80	1.08-7.26	0.034
Grado de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	32 (47.1)		Referencia	0.724
<i>Leve o Moderada</i>	26 (38.2)	1.15	0.68-1.94	0.590
<i>Severa o Amenazante</i>	10 (14.7)	0.87	0.43-1.77	0.705
Acceso				
<i>Abierto</i>	11 (16.2)		Referencia	0.531
<i>MIE</i>	46 (67.6)	0.69	0.36-1.34	0.273
<i>Híbrido</i>	11 (16.2)	0.68	0.29-1.57	0.371
Tipo de intervención				
<i>Mc.Keown</i>	25 (36.8)		Referencia	0.048
<i>Ivor-Lewis</i>	32 (47.1)	1.59	0.94-2.70	0.081
<i>Transhiatal</i>	11 (16.2)	2.32	1.14-4.73	0.021
Tipo de linfadenectomía				
<i>Inferior a estándar</i>	11 (16.2)		Referencia	0.023
<i>Estándar</i>	55 (80.9)	0.59	0.31-1.13	0.113
<i>Extendida</i>	2 (2.9)	3.31	0.72-15.14	0.123
Clavien-Dindo				
<i>0</i>	20 (29.4)		Referencia	0.981
<i>I-II</i>	23 (33.8)	0.98	0.54-1.79	0.953
<i>III-IV</i>	25 (36.8)	1.04	0.57-1.87	0.902
Reingreso				
<i>No</i>	49 (72.1)		Referencia	0.005
<i>Sí a 30 días</i>	16 (23.5)	2.55	1.44-4.52	0.001
<i>Sí a 90 días</i>	3 (4.4)	0.89	0.28-2.88	0.859
Dehiscencia no	47 (69.1)		Referencia	
Dehiscencia sí	21 (30.9)	1.02	0.61-1.70	0.944
No complicaciones respiratorias	53 (77.9)		Referencia	
Complicaciones respiratorias	15 (22.1)	0.85	0.48-1.52	0.591
Cirugía				
<i>R0</i>	65 (95.6)		Referencia	
<i>R1</i>	2 (2.9)	3.09	0.74-12.97	0.122

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Margen de resección proximal				
≥5cm	26 (38.8)		Referencia	
<5cm	41 (61.2)	0.85	0.52-1.39	0.515
Grado diferenciación AP				
G1	5 (7.4)		Referencia	0.000
G2	14 (20.6)	1.16	0.42-3.22	0.778
G3	9 (13.2)	4.65	1.52-14.20	0.007
Gx	40 (58.8)	0.81	0.32-2.05	0.654
Invasión perineural				
No	61 (89.7)		Referencia	
Sí	7 (10.3)	5.09	2.26-11.49	0.000
Invasión linfovascular				
No	62 (91.2)		Referencia	
Sí	6 (8.8)	0.20	0.08-0.48	0.000
Tamaño T (cm)				
<3.5 cm	46 (68.7)		Referencia	
≥3.5 cm	21 (31.3)	0.91	0.54-1.52	0.707
Num. ganglios resecaados	10.88± 6.1	0.97	0.94-1.01	0.218
Num. ganglios afectos	1.28±2.1	1.22	1.11-1.35	0.000
Estadaje ypT				
ypT0	14 (20.6)		Referencia	0.029
ypT1	11 (16.2)	1.14	0.52-2.52	0.739
ypT2	17 (25)	2.29	1.13-4.66	0.022
ypT3	22 (32.4)	2.26	1.16-4.43	0.017
ypT4	4 (5.8)	3.47	1.13-10.58	0.029
Estadaje ypN				
ypN0	37 (54.4)		Referencia	0.000
ypN1	18 (26.5)	1.51	0.86-2.66	0.153
ypN2	12 (17.6)	4.63	2.38-9.03	0.000
ypN3	1 (1.5)	5.38	0.72-40.16	0.101
Ratio ganglionar				
Media	0.15 (0.25)		Referencia	
<0.2	50 (73.5)	4.47	1.97-10.08	0.000
≥0.2	18 (26.5)	3.19	1.85-5.52	0.000
Estadaje ypTNM				
I	28 (41.2)		Referencia	0.014
II	9 (13.2)	1.50	0.71-3.18	0.290
III	26 (38.2)	2.10	1.23-3.59	0.007
IV	5 (7.4)	3.34	1.28-8.72	0.014

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Grado de regresión tumoral				
<i>Mandard 1</i>	15 (22.1)		Referencia	0.116
<i>Mandard 2</i>	23 (33.8)	1.47	0.76-2.81	0.250
<i>Mandard 3</i>	18 (26.5)	2.12	1.07-4.21	0.032
<i>Mandard 4</i>	7 (10.3)	2.31	0.94-5.68	0.068
<i>Mandard 5</i>	5 (7.4)	2.84	1.03-7.84	0.043

Anexo VIII

Análisis univariado del grupo QTRDT neoadyuvante y cirugía (factores relacionados con SCE)

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	7 (12.1)		Referencia	
<i>Hombre</i>	48 (87.3)	1.20	0.54-2.66	0.647
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	30 (54.4)		Referencia	
<i>III-IV</i>	25 (45.5)	0.78	0.46-1.32	0.362
Presencia EB	2 (3.6)		Referencia	
Ausencia EB	53 (96.4)	1.54	0.37-6.27	0.559
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	42 (76.4)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	13 (23.6)	0.79	0.42-1.48	0.464
Comorbilidad de Charlson				
<i>Baja</i>	39 (70.9)		Referencia	
<i>Alta</i>	16 (29.1)	1.08	0.61-1.95	0.783
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	0 (0)		Referencia	
<i>Ausencia</i>	55 (100)	20.83	0.03-124688.28	0.498
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	36 (65.5)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	19 (34.5)	1.21	0.69-2.11	0.498
IMC	24.9±3.9	0.98	0.91-1.05	0.608
Albúmina	40.5±4.9	1.02	0.95-1.08	0.647
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	28 (50.9)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	27 (49.1)	0.90	0.53-1.53	0.696
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	6 (10.9)		Referencia	0.590
<i>Medio</i>	14 (25.5)	0.61	0.24-1.60	0.318
<i>Inferior/UEG</i>	35 (63.6)	0.66	0.28-1.58	0.354
No Estenosante	26 (47.3)		Referencia	
Estenosante	29 (52.7)	1.04	0.61-1.76	0.889
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	10 (18.2)		Referencia	0.739
<i>Moderado</i>	14 (25.5)	0.92	0.41-2.06	0.830
<i>Mal</i>	9 (16.4)	1.13	0.46-2.79	0.784
<i>Desconocido</i>	22 (40)	0.75	0.36-1.59	0.463
Longitud en EGD	5.3±1.8	1.09	0.96-1.24	0.199

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
cTNM				
0	0			
I	9 (16.4)		Referencia	0.702
II	42 (76.4)	1.29	0.63-2.66	0.478
III	4 (7.3)	1.57	0.48-5.14	0.454
Completa tto QTRDT Sí	54 (98.2)		Referencia	
Completa tto QTRDT No	1 (1.8)	0.69	0.09-4.99	0.714
Tipo de toxicidad				
Ninguna	27 (49.1)		Referencia	0.044
Hematológica	5 (9.1)	0.64	0.25-1.67	0.365
Gastrointestinal	18 (32.7)	1.02	0.56-1.84	0.956
Pulmonar	5 (9.1)	3.51	1.32-9.31	0.012
Grado de toxicidad				
Ninguna	27 (49.1)		Referencia	0.773
Leve o Moderada	20 (36.4)	1.14	0.64-2.03	0.657
Severa o Amenazante	8 (14.5)	0.85	0.38-1.87	0.690
Acceso				
Abierto	10 (18.2)		Referencia	0.263
MIE	36 (65.5)	0.56	0.27-1.12	0.103
Híbrido	9 (16.4)	0.61	0.25-1.51	0.287
Tipo de intervención				
Mc.Keown	22 (40)		Referencia	0.140
Ivor-Lewis	24 (43.6)	1.34	0.75-2.41	0.319
Transhiatal	9 (16.4)	2.18	1.00-4.77	0.049
Tipo de linfadenectomía				
Inferior a estándar	9 (16.4)		Referencia	0.140
Estándar	45 (81.8)	1.34	0.75-2.41	0.319
Extendida	1 (1.8)	2.18	1.00-4.77	0.049
Clavien-Dindo				
0	17 (30.9)		Referencia	0.680
I-II	16 (29.1)	0.84	0.42-1.67	0.630
III-IV	22 (40)	1.13	0.59-2.12	0.710
Reingreso				
No	40 (72.1)		Referencia	0.038
Sí a 30 días	12 (21.8)	2.34	1.21-4.52	0.011
Sí a 90 días	3 (5.5)	1.01	0.34-3.56	0.872
Dehiscencia no	36 (65.5)		Referencia	
Dehiscencia sí	19 (34.5)	1.23	0.71-2.14	0.466
No complicaciones respiratorias	44 (80)		Referencia	
Complicaciones respiratorias	11 (20)	0.73	0.38-1.42	0.352
Cirugía				
R0	53 (96.4)		Referencia	
R1	2 (3.6)	2.56	0.34-19.04	0.358

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
Margen de resección proximal				
≥5cm	22 (40)		Referencia	
<5cm	33 (60)	1.13	0.65-1.95	0.658
Grado diferenciación AP				
G1	2 (3.6)		Referencia	0.060
G2	11 (20)	2.59	0.57-11.75	0.216
G3	6 (10.9)	5.58	1.11-27.90	0.036
Gx	36 (65.5)	1.88	0.45-7.82	0.384
Invasión perineural				
No	50 (90.9)		Referencia	
Sí	5 (9.1)	2.99	1.17-7.60	0.021
Invasión linfovascular				
No	50 (90.9)		Referencia	
Sí	5 (9.1)	4.77	1.81-12.58	0.002
Tamaño T (cm)				
<3.5 cm	38 (70.4)		Referencia	
≥3.5 cm	16 (29.6)	0.87	0.48-1.57	0.611
Num. ganglios resecaados				
	9.58±5.5	0.94	0.89-0.98	0.008
Num. ganglios afectos				
	1.18±1.7	1.19	1.07-1.33	0.001
Estadaje ypT				
ypT0	13 (23.6)		Referencia	0.016
ypT1	8 (14.5)	0.85	0.35-2.05	0.723
ypT2	16 (29.1)	2.21	1.06-4.59	0.034
ypT3	14 (25.5)	1.41	0.66-3.01	0.370
ypT4	4 (7.3)	4.73	1.53-14.68	0.007
Estadaje ypN				
ypN0	30 (54.5)		Referencia	0.000
ypN1	12 (25.5)	1.45	0.76-2.74	0.250
ypN2	11 (20)	5.67	2.76-11.66	0.000
ypN3	0	0	0	0.980
Ratio ganglionar				
Media	0.16±0.3	5.55	2.26-13.61	0.000
<0.2	39 (70.9)		Referencia	
≥0.2	16 (29.1)	3.67	2.02-6.65	0.000
Estadaje ypTNM				
I	25 (45.5)		Referencia	0.027
II	5 (9.1)	0.87	0.33-2.28	0.787
III	21 (38.2)	1.87	1.04-3.36	0.035
IV	4 (7.3)	3.69	1.26-10.79	0.017
Grado de regresión tumoral				
Mandard 1	14 (25.5)		Referencia	0.163
Mandard 2	17 (30.9)	1.12	0.55-2.27	0.755
Mandard 3	13 (23.6)	1.44	0.67-3.07	0.342
Mandard 4	7 (12.7)	1.62	1.05-6.53	0.039
Mandard 5	4 (7.3)	2.60	0.85-7.93	0.093

Anexo IX

Análisis univariado del grupo QTRDT radical (factores relacionados con SLE)

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	9 (14.8)		Referencia	
<i>Hombre</i>	52 (85.2)	1.55	0.76-3.15	0.230
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	31 (50.8)		Referencia	
<i>III-IV</i>	30 (49.2)	0.88	0.54-1.46	0.644
Presencia EB				
Ausencia EB	1 (1.6)		Referencia	
	60 (98.4)	1.44	0.19-10.39	0.719
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	45 (73.8)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	16 (26.2)	0.77	0.44-1.38	0.389
Comorbilidad de Charlson				
<i>Baja</i>	34 (55.7)		Referencia	
<i>Alta</i>	27 (44.3)	0.89	0.54-1.48	0.666
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	1 (1.6)		Referencia	
<i>Ausencia</i>	60 (98.4)	0.89	0.12-6.52	0.909
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	40 (65.6)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	21 (34.4)	0.98	0.58-1.67	0.942
IMC				
	25.7±5	1.01	0.95-1.05	0.979
Albúmina				
	39.3±6.7	0.98	0.93-1.03	0.367
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	11 (18)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	50 (82)	0.98	0.51-1.89	0.962
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	23 (37.7)		Referencia	0.727
<i>Medio</i>	19 (31.1)	0.97	0.53-1.78	0.931
<i>Inferior/UEG</i>	19 (31.1)	1.23	0.67-2.27	0.503
No estenosante				
Estenosante	19 (31.1)		Referencia	
	42 (68.9)	1.42	0.83-2.46	0.203
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	4 (6.6)		Referencia	0.164
<i>Moderado</i>	20 (32.8)	2.17	0.74-6.38	0.157
<i>Mal</i>	12 (19.7)	1.02	0.33-3.16	0.978
<i>Desconocido</i>	25 (41)	1.65	0.57-4.75	0.355
Longitud en EGD				
	5.6 (2.4)	0.99	0.88-1.11	0.864

	n recidiva (% total recidiva)	HR	IC 95%	p
cTNM				
<i>I</i>	0		Referencia	
<i>II</i>	19 (31.1)	3770.93	0-382 E ⁴⁸	0.822
<i>III</i>	30 (49.2)	2907.28	0-244 E ⁴⁸	0.876
<i>IV</i>	12 (19.7)	2096.31	0-294 E ⁴⁸	0.880
Completa tto QTRDT Sí	57 (93.4)		Referencia	
Completa tto QTRDT No	4 (6.6)	2.30	0.82-6.45	0.113
Nº ciclos QT	2.6±0.8	0.98	0.72-1.33	0.912
Tipo de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	25 (41)		Referencia	0.589
<i>Hematológica</i>	8 (13.1)	1.56	0.69-3.47	0.278
<i>Gastrointestinal</i>	25 (41)	1.19	0.68-2.09	0.531
<i>Pulmonar</i>	3 (4.9)	0.75	0.26-2.17	0.597
Grado de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	25 (41)		Referencia	0.712
<i>Leve o Moderada</i>	24 (39.3)	1.00	0.57-1.75	0.998
<i>Severa o Amenazante</i>	12 (19.7)	1.31	0.65-2.61	0.449
Respuesta radiológica				
<i>Ninguna</i>	10 (16.4)		Referencia	0.000
<i>Parcial</i>	33 (54.1)	0.69	0.34-1.43	0.321
<i>Completa</i>	18 (29.5)	0.23	0.10-0.52	0.000

Anexo X

Análisis univariado del grupo QTRDT radical (factores relacionados con SCE)

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
Sexo				
<i>Mujer</i>	13 (16.3)		Referencia	
<i>Hombre</i>	67 (83.8)	1.29	0.71-2.34	0.411
Riesgo ASA				
<i>I-II</i>	34 (42.5)		Referencia	
<i>III-IV</i>	46 (57.5)	1.21	0.77-1.89	0.397
Presencia EB				
Ausencia EB	2 (2.5)		Referencia	
	78 (97.5)	0.91	0.22-3.69	0.891
Duración sintomatología				
<i><3 meses</i>	60 (75)		Referencia	
<i>≥3 meses</i>	20 (25)	0.81	0.48-1.34	0.412
Comorbilidad de Charlson				
<i>Alta</i>	40 (50)		Referencia	
<i>Baja</i>	40 (50)	1.11	0.72-1.73	0.632
Neoplasia sincrónica				
<i>Presencia</i>	2 (2.5)		Referencia	
<i>Ausencia</i>	78 (97.5)	0.47	0.11-1.96	0.298
Pérdida de peso n (%)				
<i>Ninguna o leve</i>	45 (56.3)		Referencia	
<i>Moderada o severa</i>	35 (43.8)	1.37	0.88-2.13	0.163
IMC				
	24.9±4.4	0.97	0.92-1.02	0.240
Albúmina				
	38.8±6.3	0.95	0.91-0.99	0.029
Tipo de neoplasia				
<i>Adenocarcinoma</i>	16 (20)		Referencia	
<i>Carcinoma escamoso</i>	64 (80)	0.95	0.55-1.64	0.846
Localización del tumor				
<i>Superior</i>	34 (42.5)		Referencia	0.433
<i>Medio</i>	21 (26.3)	0.74	0.43-1.28	0.278
<i>Inferior/UEG</i>	25 (31.3)	1.06	0.63-1.78	0.835
No estenosante				
Estenosante	28 (35)		Referencia	
	52 (65)	1.11	0.70-1.76	0.655
Grado diferenciación biopsia				
<i>Bien</i>	7 (8.8)		Referencia	0.101
<i>Moderado</i>	25 (31.3)	1.67	0.72-3.87	0.236
<i>Mal</i>	14 (17.5)	0.74	0.30-1.84	0.520
<i>Desconocido</i>	34 (42.5)	1.35	0.59-3.06	0.468
Longitud en EGD				
	5.6 ±2.3	0.99	0.90-1.10	0.983

	n (% total fallecidos)	HR	IC 95%	p
cTNM				
<i>I</i>	0		Referencia	0.967
<i>II</i>	21 (26.3)	3116.39	0-3.84 E ⁴³	0.864
<i>III</i>	41 (51.3)	2970.25	0-3.66 E ⁴³	0.865
<i>IV</i>	18 (22.5)	3404.58	0-4.20 E ⁴³	0.863
Completa tto QTRDT Sí	72 (90)		Referencia	
Completa tto QTRDT No	8 (10)	3.63	1.71-7.71	0.001
Nº ciclos QT	2.54±0.8	0.93	0.70-1.22	0.576
Tipo de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	27 (33.8)		Referencia	0.321
<i>Hematológica</i>	9 (11.3)	1.60	0.75-3.42	0.221
<i>Gastrointestinal</i>	37 (46.3)	1.56	0.95-2.57	0.079
<i>Pulmonar</i>	7 (8.8)	1.46	0.63-3.36	0.374
Grado de toxicidad				
<i>Ninguna</i>	27 (33.8)		Referencia	0.078
<i>Leve o Moderada</i>	35 (43.8)	1.40	0.87-2.31	0.191
<i>Severa o Amenazante</i>	18 (22.5)	1.98	1.09-3.61	0.025
Respuesta radiológica				
<i>Ninguna</i>	20 (25.1)		Referencia	0.000
<i>Parcial</i>	39 (48.8)	0.42	0.23-0.73	0.002
<i>Completa</i>	16 (20)	0.10	0.05-0.21	0.000
<i>Progresión</i>	5 (6.3)	1.20	0.45-3.21	0.715

