



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2021

**ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE
LOS ABORDAJES QUIRÚRGICOS DEL CÁNCER
DE ESÓFAGO**

Alberto Pagán Pomar



**TESIS DOCTORAL
2021**

**Doctorado en Investigación Translacional en Salud
Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE
LOS ABORDAJES QUIRÚRGICOS DEL CÁNCER
DE ESÓFAGO**

Alberto Pagán Pomar

Director: Francesc Xavier Molina Romero
Francesc Xavier González Argenté
Tutor: Francesc Xavier Molina Romero

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible este trabajo, especialmente:

Al Dr. Xavier Molina, director y tutor de esta tesis doctoral, sin sus conocimientos, esfuerzo y colaboración este trabajo no hubiera salido adelante.

Al Dr. Xavier González, por sus ánimos para la realización de esta tesis. Por su confianza para que formará parte de la unidad de cirugía esófago-gástrica, en la que me he desarrollado como cirujano y como persona.

A mis compañeros y amigos de la unidad de cirugía esófago-gástrica, Dr José Antonio Martínez y Dr. Alessandro Bianchi.

A la Dra. Manuela García por su empuje y apoyo, siendo una persona fundamental por su contribución en los inicios de la cirugía mínimamente invasiva del esófago.

A los miembros del Comité de tumores esófago-gástricos del Hospital Universitario de Son Espases, especialmente al Dr. Herminio Manzano, por el trabajo conjunto realizado durante estos años.

Al Dr. Andrés Cifuentes y al Dr. Julio Lago por compartir su experiencia y hacer posible este trabajo.

A los pacientes, que son nuestra razón de ser y que con su sufrimiento y dolor nos motivan a mejorar cada día.

A Selena Borrachero por su apoyo constante en todos mis retos y por estar a mi lado cuando más lo he necesitado.

A mi familia, a ellos se lo debo todo.

A mis hijos, Albert, Marta y Pep Lluís.

Gracias

A la memoria de mi padre

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) ocupó en el 2018 el séptimo lugar en incidencia (572.000 casos nuevos) y el sexto en mortalidad general (509.000 muertes), lo que significa que el CE fue responsable de aproximadamente 1 de cada 20 muertes por cáncer en 2018.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo el pilar del tratamiento curativo del cáncer de esófago, con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 40%-50% cuando está precedido de tratamiento neoadyuvante. La esofagectomía abierta se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Con los avances en la cirugía mínimamente invasiva se ha reducido la morbilidad y la mortalidad asociadas con la cirugía, manteniendo criterios oncológicos.

CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS

Nos planteamos que la esofagectomía mínimamente invasiva en nuestro medio, permite una linfadenectomía más extensa frente a la obtenida por los abordajes abiertos (esofagectomía transtorácica y esofagectomía transhiatal). Si es así, valorar su impacto en la morbimortalidad, en la recidiva y en la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVOS

Para obtener los objetivos planteados en la presente tesis se han estudiado de forma retrospectiva 36 variables que se registran en una base de datos recogida de forma prospectiva con 162 pacientes intervenidos por cáncer de esófago.

Los objetivos del trabajo son:

- a) Comparar el número de ganglios linfáticos obtenidos en los tres tipos de abordaje quirúrgico de la esofagectomía para el CE realizados en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares y relacionarlo con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.
- b) Analizar la morbi-mortalidad peroperatoria en los distintos abordajes quirúrgicos y los factores pronósticos que influyen en ella, según la clasificación de Clavien-Dindo.
- c) Analizar la recidiva en los distintos abordajes quirúrgicos y los factores pronósticos que influyen en ella.
- d) Comparar los tres tipos de abordaje quirúrgico en la esofagectomía por cáncer de esófago y sus factores pronósticos según:
 - i. Morbilidad.
 - ii. Recidiva.
 - iii. Supervivencia.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados obtenidos tras el análisis de la morbi-mortalidad, la recidiva tumoral, la supervivencia actuarial y la supervivencia libre de enfermedad, podemos afirmar que los resultados de nuestra serie, se adecuan a los datos publicados y aceptados en la literatura en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago con intención curativa mediante esofagectomía.

Con respecto al análisis de la morbilidad, el abordaje transhiatal fue el que presentó un menor morbilidad.

En el abordaje transtorácico los factores desfavorables para la presencia de morbilidad han sido el porcentaje de ganglios afecto y el margen quirúrgico afecto.

Los factores de riesgo relacionados con la recurrencia, han sido: el estadio tumoral, la presencia de invasión vascular y la presencia de nodos linfáticos positivos.

Los factores pronósticos desfavorables que hemos relacionado con una peor supervivencia global han sido el margen quirúrgico afecto y el grado de diferenciación celular.

La presencia de un “lymph node ratio” elevado se ha vinculado como un factor desfavorable tanto para la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.

Finalmente, tras el análisis de la serie, afirmamos que **la esofaguectomía mínimamente invasiva es el abordaje que obtiene un mayor número de nodos linfáticos durante la esofaguectomía por cáncer de esófago sin aumentar la morbimortalidad, obteniendo una menor recurrencia locorregional.**

Ningún abordaje quirúrgico, incluido el abordaje mínimamente invasivo, aporta por sí mismo una mayor supervivencia global o una mayor supervivencia libre de enfermedad.

SUMMARY

INTRODUCTION

Esophageal cancer (CE) was ranked seventh in incidence in 2018 (572,000 new cases) and sixth in overall mortality (509,000 deaths), which means that CE was responsible for approximately 1 in 20 cancer deaths in 2018.

Surgical treatment remains the foundation of curative treatment for esophageal cancer, with a 5-year survival rate of approximately 40% -50% when preceded by neoadjuvant treatment. Open esophagectomy is associated with significant morbidity and mortality. With advances in minimally invasive surgery, the morbidity and mortality associated with surgery have been reduced, while maintaining oncological criteria.

RESEARCH CONTENT

HYPOTHESIS

We suggest that minimally invasive esophagectomy in our environment allows a more extensive lymphadenectomy compared to that obtained by open approaches (transthoracic esophagectomy and transhiatal esophagectomy). If so, its impact on morbidity and mortality, recurrence, and patient survival should be assessed.

OBJECTIVES

To obtain the objectives set out in this thesis, 36 variables have been retrospectively studied and recorded in a prospectively-collected database with 162 patients operated on for esophageal cancer.

The objectives of this research are:

- a) To compare the number of lymph nodes obtained in the three types of surgical approach to esophagectomy for CE performed in the Autonomous Community of the Balearic Islands and to connect it to disease-free survival and overall survival.

- b) To analyze the perioperative morbidity and mortality in the different surgical approaches and the prognostic factors that influence it, according to the Clavien-Dindo classification.
- c) To analyze reappearance in the different surgical approaches and the prognostic factors that influence it.
- d) To compare the three types of surgical approach in esophagectomy for esophageal cancer and their prognostic factors according to:
 - i. Morbidity
 - ii. Reappearance
 - iii. Survival

CONCLUSION

Based on the results obtained after the analysis of morbidity and mortality, tumor reappearance, actuarial survival and disease-free survival, we can affirm that the results of our series are in line with the data published and accepted in the literature in Surgical treatment of esophageal cancer with curative intent by esophagectomy.

Regarding the morbidity analysis, the transhiatal approach was the one that presented the lowest morbidity.

In the transthoracic approach, the unfavorable factors for the presence of morbidity have been the percentage of affected lymph nodes and the affected surgical margin.

The risk factors related to recurrence have been: the tumor stage, the presence of vascular invasion and the presence of positive lymphatic nodes.

The unfavorable prognostic factors that we have associated with worse overall survival have been the affected surgical margin and the degree of cell differentiation.

The presence of an elevated lymph node ratio has been associated as an unfavorable factor for both overall survival and disease-free survival in the minimally invasive approach in the prone position.

Finally, after the analysis of the series, we affirm that **minimally invasive esophagectomy is the approach that obtains a greater number of lymph**

nodes during esophagectomy for esophageal cancer without increasing morbidity and mortality, obtaining less locoregional recurrence.

No surgical approach, including the minimally invasive approach, alone provides greater overall survival or longer disease-free survival.

RESUM

INTRODUCCIÓ

El càncer d'esòfag (CE) va ocupar el 2018 el setè lloc en incidència (572.000 casos nous) i el sisè en mortalitat general (509.000 morts), el que significa que el CE va ser responsable d'aproximadament 1 de cada 20 morts per càncer en 2018.

El tractament quirúrgic segueix sent el pilar del tractament curatiu del càncer d'esòfag, amb una taxa de supervivència a 5 anys d'aproximadament el 40% - 50% quan està precedit de tractament neoadjuvant. L'esofagectomia oberta s'associa amb una morbiditat i mortalitat significatives. Amb els avenços en la cirurgia mínimament invasiva s'ha reduït la morbiditat i la mortalitat associades amb la cirurgia, mantenint criteris oncològics.

CONTINGUT DE LA INVESTIGACIÓ

HIPÒTESIS

Ens vam plantejar que l'esofagectomia mínimament invasiva en el nostre medi, permet una limfadenectomia més extensa enfront de l'obtinguda pels abordatges oberts (esofagectomia transtoràcica i esofagectomia transhiatal). Si és així, valorar el seu impacte en la morbimortalitat, en la recidiva i en la supervivència dels pacients.

OBJECTIUS

Per obtenir els objectius plantejats en la present tesi s'han estudiat de manera retrospectiva 36 variables que es registren en una base de dades recollida de forma prospectiva amb 162 pacients intervinguts per càncer d'esòfag.

Els objectius del treball són:

- a) Comparar el nombre de ganglis limfàtics obtinguts en els tres tipus d'abordatge quirúrgic de l'esofagectomia pel CE realitzats a la

Comunitat Autònoma de les Illes Balears i relacionar-lo amb la supervivència lliure de malaltia i la supervivència global.

- b) Analitzar la morbiditat peroperatoria en els diferents abordatges quirúrgics i els factors pronòstics que influeixen en ella, segons la classificació de Clavien-Dindo.
- c) Analitzar la recidiva en els diferents abordatges quirúrgics i els factors pronòstics que influeixen en ella.
- d) Comparar els tres tipus d'abordatge quirúrgic en l'esofagectomia per càncer d'esòfag i els seus factors pronòstics segons:
 - iv. Morbiditat
 - v. Recidiva.
 - vi. Supervivència.

CONCLUSIÓ

En base als resultats obtinguts després de l'anàlisi de la morbi-mortalitat, la recidiva tumoral, la supervivència actuarial i la supervivència lliure de malaltia, podem afirmar que els resultats de la nostra sèrie, s'adeqüen a les dades publicades i acceptades en la literatura en el tractament quirúrgic del càncer d'esòfag amb intenció curativa mitjançant esofagectomia.

Pel que fa a l'anàlisi de la morbiditat, l'abordatge transhiatal va ser el que va presentar un menor morbiditat.

En l'abordatge transtoràcic els factors desfavorables per a la presència de morbiditat han estat el percentatge de ganglis afecte i el marge quirúrgic afecte.

Els factors de risc relacionats amb la recurrència, han estat: l'estadi tumoral, la presència d'invasió vascular i la presència de nodes limfàtics positius.

Els factors pronòstics desfavorables que hem relacionat amb una pitjor supervivència global han estat el marge quirúrgic afecte i el grau de diferenciació cel·lular.

La presència d'un "lymph node ràtio" elevat s'ha vinculat com un factor desfavorable tant per a la supervivència global com la supervivència lliure de malaltia en l'abordatge mínimament invasiu en decúbit pron.

Finalment, després de l'anàlisi de la sèrie, afirmem que **l'esofaguectomia mínimament invasiva és l'abordatge que obté un major nombre de nodes limfàtics durant l'esofaguectomia per càncer d'esòfag sense augmentar la morbimortalitat, obtenint una menor recurrència locoregional.**

Cap abordatge quirúrgic, inclòs l'abordatge mínimament invasiu, aporta per si mateix una major supervivència global o una major supervivència lliure de malaltia.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	10
Índice de abreviaturas.....	30
Índice de figuras.....	33
Índice de tablas.....	37
Índice de gráficos.....	40
Introducción.....	43
Definición.....	44
Consideraciones anatómicas.....	45
Anatomía del esófago.....	45
Estructura histológica del esófago.....	46
Estructura muscular del esófago.....	48
Circulación linfática.....	49
Conducto torácico.....	52
Epidemiología del cáncer de esófago.....	54
Incidencia del cáncer de esófago en los Estados Unidos.....	55
Incidencia del cáncer de esófago en la Unión Europea.....	55
Incidencia del cáncer de esófago en España.....	56
Clasificación histopatológica del cáncer de esófago.....	59
Carcinoma de células escamosas.....	59
Carcinoma de células verrucosas.....	61
Carcinoma de células escamosas basaloide.....	62
Carcinoma de células escamosas fusiforme.....	63
Adenocarcinoma.....	64
Carcinoma adenoescamoso.....	66
Carcinoma mucoepidermoide.....	67
Carcinoma adenoide cístico.....	68

Carcinoma de células pequeñas.....	69
Carcinoma indiferenciado.....	70
Factores de riesgo en el cáncer de esófago.....	72
Principales factores de riesgo en el tipo histológico del carcinoma escamoso..	72
Factores genéticos.....	72
Tabaco.....	73
Alcohol.....	73
Dieta.....	74
Principales factores de riesgo en el tipo histológico del adenocarcinoma.....	75
Enfermedad por reflujo gastroesofágico.....	75
Obesidad.....	76
Patrones de diseminación del cáncer de esófago y de la unión esófago- gástrica.....	78
Patrones de diseminación linfática en el cáncer de esófago.....	78
Patrones de diseminación linfática en el cáncer de la unión esófago-gástrica...	86
Clasificación del cáncer de esófago.....	88
Cáncer de esófago.....	88
Clasificación del American Joint Committe on Cancer.....	89
Clasificación TNM (8ª edición).....	89
Estadaje en el cáncer de esófago.....	91
Cáncer de la unión esófago-gástrica.....	92
Influencia del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago.....	94
Técnicas quirúrgicas en el cáncer de esófago.....	97
Abordajes quirúrgicos.....	97
Esofagectomía transhiatal. Descripción de la técnica.....	97
Esofagectomía transtorácica. Descripción de la técnica.....	100
Esofagectomía mínimamente invasiva. Descripción de la técnica.....	103
Márgenes quirúrgicos de resección.....	105
Tipos de linfadenectomía.....	107

Morbilidad de la esofagectomía relacionada con el tipo de abordaje.....	110
Morbilidad de la esofagectomía abierta (transhiatal y transtorácica).....	110
Morbilidad en la esofagectomía mínimamente invasiva.....	112
Recurrencia del cáncer relacionada con el tipo de abordaje.....	113
Recurrencia de la esofagectomía abierta (transhiatal y transtorácica).....	114
Recurrencia en la esofagectomía mínimamente invasiva.....	116
Supervivencia de la esofagectomía relacionada con el tipo de abordaje.....	117
Supervivencia en la esofagectomía abierta (transhiatal y transtorácica).....	118
Supervivencia en la esofagectomía mínimamente invasiva.....	118
Hipótesis de trabajo.....	121
Objetivos.....	123
Objetivo principal.....	124
Objetivos secundarios.....	124
Material y métodos.....	125
Material.....	126
Diseño del estudio.....	126
Criterios de inclusión.....	126
Criterios de exclusión.....	126
Población de estudio.....	127
Ámbito geográfico.....	127
Duración del estudio.....	127
Material humano.....	128
Recogida de datos.....	128
Metodología.....	129
Metodología clínica.....	129
Estudio preoperatorio.....	129
Indicación de tratamiento.....	129
Técnica anestésica.....	130

Protocolo postoperatorio.....	131
Metodología estadística.....	132
Parámetros analizados. Codificación de datos.....	132
Recogida de datos.....	132
Programa estadístico.....	139
Estudio estadístico.....	139
Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación de los mismos.....	139
Variables cualitativas.....	139
Variables cuantitativas.....	140
Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis.....	140
Análisis univariado.....	141
Análisis multivariado.....	141
Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier.....	142
Resultados.....	144
Estadística descriptiva de la serie.....	145
Parámetros preoperatorios del paciente. Características de la serie.....	145
Parámetros intraoperatorios relacionados con la cirugía esofágica.....	146
Parámetros dependientes del tumor.....	147
Parámetros del postoperatorio inmediato.....	148
Parámetros del seguimiento.....	149
Estadística descriptiva según el abordaje quirúrgico.....	150
Parámetros preoperatorios.....	150
Parámetros dependientes del tumor.....	151
Parámetros intraoperatorios, del postoperatorio inmediato y del seguimiento...	152
Estadística inferencial. Análisis de la morbilidad de la serie.....	153
Variables dependientes del paciente.....	153
Variables dependientes de la cirugía.....	154
Variables dependientes del tumor.....	155

Variables cuantitativas dependientes de la serie.....	156
Estadística inferencial. Análisis de la morbilidad en función del abordaje.....	157
Vía de abordaje quirúrgico transhiatal.....	157
Variables cuantitativas dependientes del abordaje transhiatal.....	158
Vía abordaje transtorácico.....	159
Variables cuantitativas dependientes del abordaje transtorácico.....	160
Vía de abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	161
Variables cuantitativas dependientes del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	162
Análisis de la recidiva de la serie.....	163
Variables dependientes del paciente.....	163
Variables dependientes de la cirugía.....	164
Variables dependientes del tumor.....	165
Recidiva en función de las variables cuantitativas.....	166
Análisis de la recidiva en función de la vía del abordaje.....	167
Análisis de la recidiva en función de la vía del abordaje transhiatal.....	167
Dependientes del paciente.....	167
Variables dependientes del tumor.....	168
Recidiva en función de las variables cuantitativas.....	169
Análisis de la recidiva en función de la vía del abordaje transtorácico.....	170
Dependientes del paciente.....	170
Variables dependientes del tumor.....	171
Recidiva en función de las variables cuantitativas.....	172
Análisis de la recidiva en función de la vía del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	173
Dependientes del paciente.....	173
Variables dependientes del tumor.....	174
Recidiva en función de las variables cuantitativas.....	175
Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.....	176

Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. supervivencia según vía de abordaje.....	177
Análisis univariante de la serie respecto a la supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.....	179
Factores dependientes del paciente, de la neoadyuvancia y de la esofagectomía.....	179
Factores dependientes del tumor.....	180
Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	181
Análisis dependiendo del abordaje de la supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.....	182
Análisis de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el abordaje transhiatal.....	182
Factores dependientes del paciente.....	182
Factores dependientes del tumor.....	183
Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	184
Análisis de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el abordaje transtorácico.....	185
Factores dependientes del paciente.....	185
Factores dependientes del tumor.....	186
Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	187
Análisis de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	188
Factores dependientes del paciente.....	188
Factores dependientes del tumor.....	189
Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	190
Análisis multivariante	191
En relación a la morbilidad.....	191
En relación a la recidiva.....	192
En relación a la supervivencia.....	193
Discusión.....	200
Epidemiología del Cáncer de Esófago.....	202

Resultados de morbi-mortalidad en el Cáncer de Esófago.....	204
Recidiva tumoral.....	207
Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.....	215
Análisis de los factores pronósticos.....	218
Edad del paciente.....	218
Sexo del paciente.....	220
Estado general del paciente.....	222
Tratamiento neoadyuvante.....	224
Localización del tumor.....	226
Según el tipo celular.....	228
Del grado de diferenciación celular.....	230
Tamaño del tumor.....	232
De la invasión vascular.....	234
Invasión perineural.....	236
De la afectación ganglionar.....	238
Esófago de Barrett.....	243
Del estadiaje tumoral.....	244
Del margen afecto.....	245
Según el abordaje quirúrgico.....	246
De la presencia de complicaciones.....	252
Conclusiones.....	255
Bibliografía.....	261

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADC: Adenocarcinoma

Ae: Esófago abdominal

AJCC: Comité Estadounidense de Cáncer

BIS: Índice biespectral

CAP: College of American Pathologists

CE: Cáncer de esófago

Ce: Esófago cervical

CIS: Carcinoma in situ

CT: Tomografía Axial Computarizada

EB: Esófago de Barrett

ECG: Electrocardiograma

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU: Estados Unidos

UE: Unión europea

EG: Esofagogástrica

ERGE: Enfermedad de reflujo gastroesofágico

EMI: Esofaguectomía mínimamente invasiva

ETH: Esofaguectomía transhiatal

ETT: Esofaguectomía transtorácica

IMC: Índice de masa corporal

HR: Ratio Hazard

ISDE: Sociedad Internacional para las Enfermedades del Esófago

JSED: Japanese Society for Esophageal Diseases

Lt: Esófago torácico inferior

MRC: Márgenes de resección circunferencial

Mt: Esófago torácico medio

OR: Odds Ratio

PFR: Pruebas de función respiratoria

RCP: Royal College of Pathologists

SCC: Carcinomas de células escamosas

TA: Tensión arterial

TAC: Tomografía axial computarizada

Te: Esófago torácico

UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer

Ut: Esófago torácico superior

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Segmentación anatómica del esófago.....	46
Figura 2. Capas del esófago . Estructura microscópica.....	47
Figura 3. Capas del esófago. Estructura anatómica.....	48
Figura 4. Capas del esófago. Estructura histológica.....	49
Figura 5. Vías linfáticas de la pared esofágica.....	51
Figura 6. Estructura del conducto torácico.....	53
Figura 7. SCC con invasión transmural.....	60
Figura 8. Carcinoma verrucoso.....	62
Figura 9. Carcinoma basaloideas de células escamosas.	63
Figura 10. Carcinoma de células fusiformes.....	64
Figura 11. Adenocarcinoma de esófago.....	65
Figura 12. Carcinoma adenoescamoso de esófago.....	67
Figura 13. Carcinoma mucoepidermoide de esófago.....	68
Figura 14. Carcinoma escamoso adenoide quístico con patrón cribriforme típico..	69
Figura 15. Carcinoma de células pequeñas del esófago.....	70
Figura 16. Carcinoma indiferenciado con infiltración linfoide.....	71
Figura 17. Territorio longitudinal de vaso linfático de drenaje que atraviesa el espacio muscular completo.....	80
Figura 18. Patrón de diseminación linfática.....	81
Figura 19. Frecuencia de las metástasis de los ganglios linfáticos según la localización del tumor.....	84
Figura 20. Distribución de las metástasis en los nodos linfáticos.....	85
Figura 21. Grupos ganglionares de la unión esofagogástrica.....	86
Figura 22. Unión esofagogástrica según Nishi.....	93
Figura 23. Unión esofagogástrica según Siewert.....	93
Figura 24. Esofaguetomía transhiatal Orringer.....	98
Figura 25. Plastia gástrica ascendida. Anastomosis McKeown.....	99
Figura 26. Esofaguetomía. Anastomosis Ivor-Lewis.....	101

Figura 27. Esofaguectomía mínimamente invasiva en decúbito prono.....	104
Figura 28. Definiciones del MRC del Colegio de Patólogos de EEUU.....	106
Figura 29. Extensión de la linfadenectomía.....	108

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de cáncer de esófago por 100.000 habitantes ajustada por sexo, localización, tipo histológico de cáncer en periodos de 5 años en España	57
Tabla 2. Categoría TNM 8ª edición.....	90
Tabla 3. Estadíaje según TNM para el adenocarcinoma.....	91
Tabla 4. Estadíaje según TNM para el carcinoma escamoso.....	91
Tabla 5. Escala funcional de calidad de vida del paciente oncológico.....	134
Tabla 6. Variables cuantitativas.....	140
Tabla 7. Variables cualitativas.....	141
Tabla 8. Estadística descriptiva. Parámetros preoperatorios del paciente.....	145
Tabla 9. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros intraoperatorios.....	146
Tabla 10. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros dependientes del tumor.....	147
Tabla 11. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros del postoperatorio inmediato.....	148
Tabla 12. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros del seguimiento.....	149
Tabla 13. Estadística descriptiva del abordaje. Parámetros preoperatorios.....	150
Tabla 14. Estadística descriptiva del abordaje. Parámetros dependientes del tumor	151
Tabla 15. Estadística descriptiva del abordaje. Parámetros del postoperatorio inmediato y del seguimiento.....	152
Tabla 16. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Variables dependientes del paciente.....	153
Tabla 17. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Variables dependientes de la cirugía.....	154
Tabla 18. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Variables dependientes del tumor.....	155
Tabla 19. Variables cuantitativas de la serie.....	156
Tabla 20. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Del abordaje transhiatal.....	157
Tabla 21. Variables cuantitativas del abordaje transhiatal.....	158

Tabla 22. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Del abordaje transtorácico...	159
Tabla 23. Variables cuantitativas del abordaje transtorácico.....	160
Tabla 24. Análisis de morbilidad. Estadística inferencial. Del abordaje mínimamente invasivo en decúbito en prono.....	161
Tabla 25. Variables cuantitativas del abordaje abordaje mínimamente invasivo en decúbito en prono.....	162
Tabla 26. Análisis de la recidiva de la serie. Variables dependientes del paciente.....	163
Tabla 27. Análisis de la recidiva de la serie. Variables dependientes de la cirugía.....	164
Tabla 28. Análisis de la recidiva de la serie. Variables dependientes del tumor.....	165
Tabla 29. Recidiva en función de las variables cuantitativas.....	166
Tabla 30. Análisis de la recidiva por el abordaje transhiatal. Dependiente del paciente.....	167
Tabla 31. Análisis de la recidiva por el abordaje transhiatal. Dependiente del tumor...	168
Tabla 32. Análisis de la recidiva por el abordaje transhiatal. Variables cuantitativas....	169
Tabla 33. Análisis de la recidiva por el abordaje transtorácico. Dependiente del paciente.....	170
Tabla 34. Análisis de la recidiva por el abordaje transtorácico. Dependiente del tumor.....	171
Tabla 35. Análisis de la recidiva por el abordaje transtorácico. Variables cuantitativas	172
Tabla 36. Análisis de la recidiva por el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Dependiente del paciente.....	173
Tabla 37. Análisis de la recidiva por el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Dependiente del tumor.....	174
Tabla 38. Análisis de la recidiva por el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Variables cuantitativas.....	175
Tabla 39. Supervivencia actuarial y libre de enfermedad de la serie.....	176
Tabla 40. Supervivencia actuarial y libre de enfermedad según el abordaje.....	176
Tabla 41. Análisis univariante de la supervivencia de la serie. Factores dependientes del paciente, de la neoadyuvancia y de la esofagectomía.....	179
Tabla 42. Análisis univariante de la supervivencia de la serie. Factores dependientes del tumor.....	180
Tabla 43. Análisis univariante de la supervivencia de la serie. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	181

Tabla 44. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes del paciente.....	182
Tabla 45. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes del tumor.....	183
Tabla 46. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	184
Tabla 47. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácica. Factores dependientes del paciente.....	185
Tabla 48. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácica. Factores dependientes del tumor.....	186
Tabla 49. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácica. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	187
Tabla 50. Análisis de la supervivencia según el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Factores dependientes del paciente.....	188
Tabla 51. Análisis de la supervivencia según el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Factores dependientes del tumor.....	189
Tabla 52. Análisis de la supervivencia según el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.....	190
Tabla 53. Análisis multivariante en relación a la morbilidad.....	191
Tabla 54. Análisis multivariante en relación a la recidiva.....	192
Tabla 55. Análisis multivariante en relación a la supervivencia.....	193
Tabla 56. Morbi-mortalidad según la edad.....	218

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Relación de mortalidad en España por cáncer de esófago.....	58
Gráfico 2. Frecuencia de metástasis ganglionares según la profundidad de la invasión tumoral.....	79
Gráfico 3. Supervivencia global de la serie.....	177
Gráfico 4. Supervivencia libre de enfermedad de la serie.....	177
Gráfico 5. Supervivencia global según la vía de abordaje.....	178
Gráfico 6. Supervivencia libre de enfermedad según la vía de abordaje	178
Gráfico 7. Supervivencia global según el margen quirúrgico.....	194
Gráfico 8. Supervivencia global según el grado histológico.....	194
Gráfico 9. Supervivencia libre de enfermedad según el ratio de nodos linfáticos.....	195
Gráfico 10. Supervivencia libre de enfermedad según el margen quirúrgico.....	195
Gráfico 11. Supervivencia libre de enfermedad según la recidiva.....	195
Gráfico 12. Supervivencia global según el estado funcional ECOG. Abordaje transhiatal..	196
Gráfico 13. Supervivencia global según ratio de nodos linfáticos. Abordaje transhiatal....	196
Gráfico 14. Supervivencia global según grado histológico. Abordaje transhiatal.....	196
Gráfico 15. Supervivencia libre de enfermedad según el ratio de ganglios linfáticos. Abordaje transhiatal.....	197
Gráfico 16. Supervivencia libre de enfermedad según la invasión vascular. Abordaje transhiatal.....	197
Gráfico 16. Supervivencia global según ratio de nodos linfáticos. Abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	198
Gráfico 17. Supervivencia libre de enfermedad según ratio de nodos linfáticos. Abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.....	198

ÍNTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

Un tumor se llama cáncer cuando sus células tumorales tienen la capacidad de invadir tejidos y diseminarse localmente y/o a distancia de su origen [1].

Los cánceres se describen por los tipos de células de los que surgen. La gran mayoría de los cánceres de esófago se desarrollan a partir del revestimiento mucoso del esófago y no de las células musculares que componen el resto del órgano [2].

El revestimiento del esófago es único ya que cambia a medida que va desde la orofarínge hasta el estómago. En el esófago superior (proximal), las células planas que forman su revestimiento interno se asemejan al revestimiento orofaríngeo, formado por células escamosas. Por lo tanto, cuando se desarrollan cánceres en esta región, generalmente son carcinomas de células escamosas (SCC). En el esófago distal y en la unión esofagogástrica, el cáncer se desarrolla en un área del revestimiento que contiene células glandulares que producen y liberan moco y, el tipo más común es el adenocarcinoma (ADC) [3].

Cualquier factor que cause irritación crónica e inflamación de la mucosa esofágica parece incrementar la incidencia de carcinoma de células escamosas de esófago [4].

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

2.1. Anatomía del esófago

El esófago es un tubo muscular que comienza como una continuación de la faringe y termina en el cardias del estómago (Figura 1).

Su longitud es de aproximadamente 25 cm en el adulto. Anatómicamente se puede dividir en las siguientes porciones:

-- Esófago cervical (Ce): de unos 5 cm de longitud y se extiende desde el orificio esofágico hasta la muesca esternal.

-- Esófago torácico (Te): tiene unos 20 cm de longitud y se extiende desde la muesca esternal hasta el borde superior del hiato esofágico. Se puede dividir en tres partes:

a. Esófago torácico superior (Ut): desde la muesca esternal hasta la bifurcación traqueal.

b. Esófago torácico medio (Mt): la mitad proximal de las dos porciones iguales entre la bifurcación traqueal y la unión esofagogástrica.

c. Esófago torácico inferior (Lt): parte torácica de la mitad distal de las dos porciones iguales entre la bifurcación traqueal y la unión esofagogástrica.

-- Esófago abdominal (Ae): tiene 2 cm de longitud. Desde el margen superior del hiato esofágico hasta la unión esofagogástrica [5].

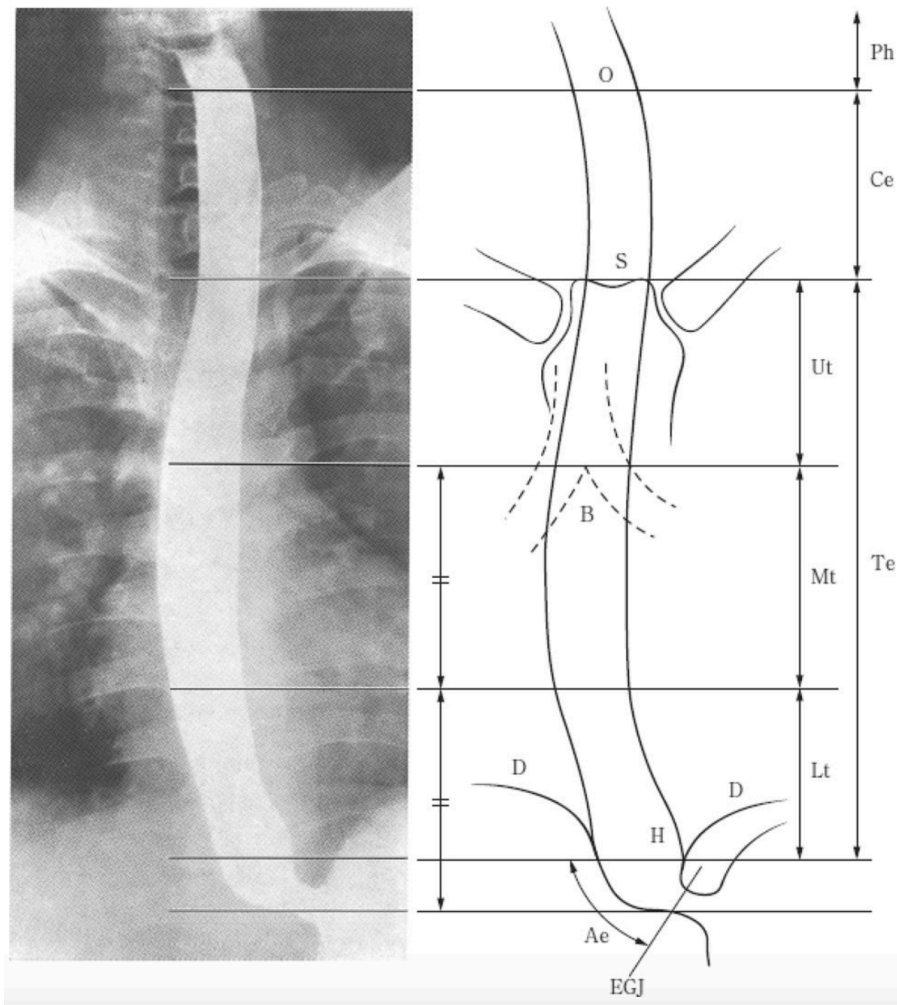


Figura 1. Segmentación anatómica del esófago

(O) orificio esofágico, (S) margen superior del esternón, (B) bifurcación traqueal, (D) diafragma, (EGJ) unión del esofagogástrica, (H) hiato del esófago

Tomado de: Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I
Esophagus 2017; 14:1–36 [6]

2.2. Estructura histológica del esófago

La pared esofágica está formada por las siguientes cuatro capas, comenzando desde la luz del esófago: mucosa, submucosa, *muscularis* externa y adventicia (Figura 2 y 3).

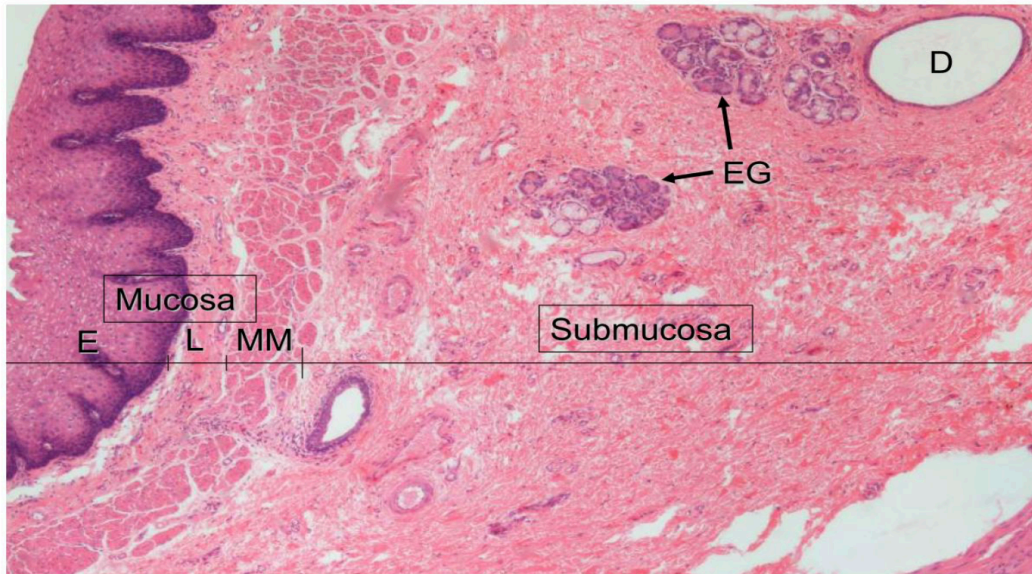


Fig 2. **93W6748** Esophagus, middle portion, human, H&E

E: Epithelium
MM: Muscularis mucosa
EG: Esophageal gland

L: Lamina propria
D: Duct

Figura 2. Capas del esófago - Estructura microscópica

Tomado de: Satoshi Yokosawa et al. Identification of the layered morphology of the esophageal wall by optical coherence tomography. *World J Gastroenterol* 2009 September 21; 15(35): 4402-4409 [7]

La mucosa esofágica se caracteriza por un epitelio de tipo escamoso estratificado, seguido por una lámina propia que es un tejido de conectivo laxo con linfocitos difusos y una *muscularis* mucosa constituida por músculo liso organizado longitudinalmente.

La submucosa del esófago consiste en un tejido conectivo irregular denso que contiene el plexo nervioso y las glándulas esofágicas y por el que transcurren los vasos sanguíneos y los linfáticos más grandes.

La muscularis externa esta formada por dos capas musculares, una circular interna y una externa longitudinal. La muscular circular, continuación por la parte superior del músculo constrictor caudal de la faringe y por la parte inferior de la capa muscular equivalente a nivel gástrico. La muscular longitudinal se origina en una cresta del cricoides para confundirse en el cardias con sus homónimas del estómago.

La adventicia constituye la capa más externa del conducto alimentario y está formada por tejido conectivo laxo que contiene los vasos principales y los nervios.

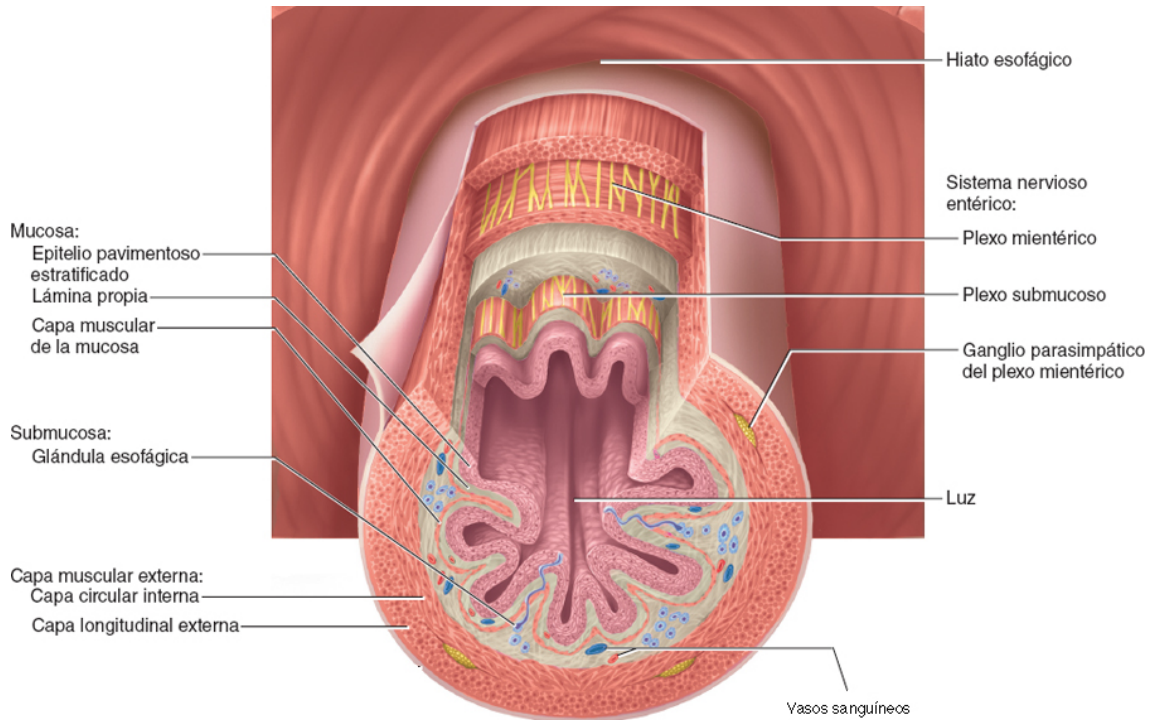


Figura 3. Capas del esófago - Estructura anatómica

Fuente: Kenneth S. Saladin: Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función, 6ª Ed. McGraw-Hill Education [8]

2.3. Estructura muscular del esófago

El esófago se divide anatómicamente en tres regiones, según el tipo de tejido muscular que contiene y sobre la base de su histología (Figura 4).

Las características histológicas de la porción superior del esófago son similares a su porción media, diferenciándose únicamente en que la capa muscular externa del tercio superior está compuesta de músculo estriado.

A nivel del tercio medio del esófago, el músculo estriado y el músculo liso se mezclan y se entretrejen formando esta capa muscular externa.

Situado entre las dos capas musculares se localiza una fina capa de tejido conectivo y a dicho nivel se encuentran, el plexo de Auerbach que contiene los cuerpos de las células nerviosas de las neuronas parasimpáticas postganglionares y las neuronas del sistema nervioso entérico, los vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

En el tercio distal predomina la capa muscular lisa.

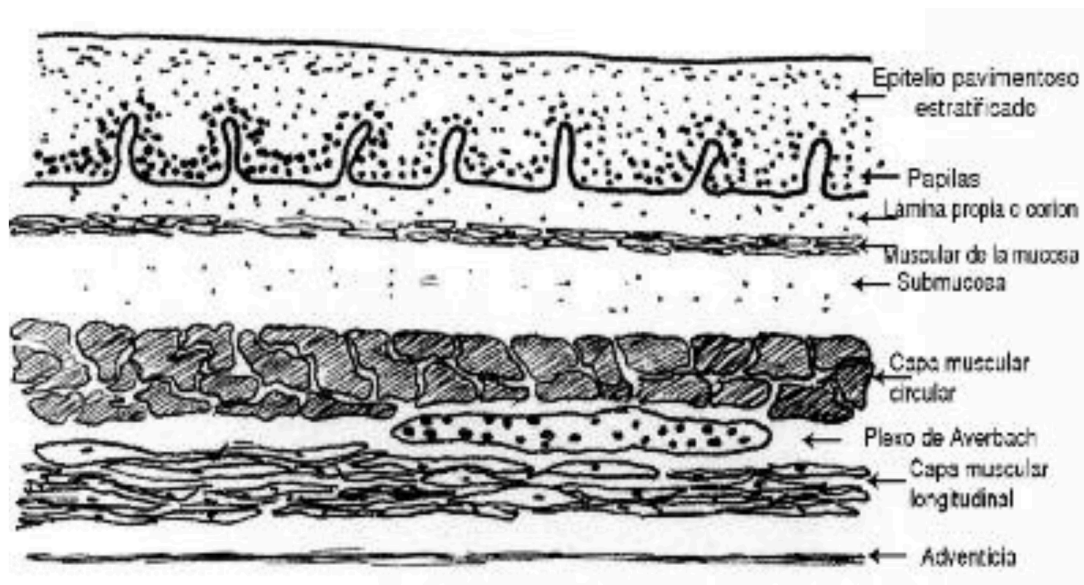


Figura 4. Estructura histológica del esófago

Tomado de: Oubiña JL. Anatomía quirúrgica del esófago.
Cirugía Digestiva, F. Galindo: 2009; I-150, pág. 1-13. [9]

2.4. Circulación linfática

El sistema linfático del esófago incluye conductos y ganglios. Los capilares linfáticos nacen en el sistema intersticial como una red de conductos endoteliales saculares formando una red longitudinal submucosa [10]. El sistema linfático esofágico está conectado longitudinal y transversalmente.

Se describen dos plexos capilares que se originan, uno en la mucosa (componente mucoso) y otro en la capa muscular (componente muscular). De ellos, se desprenden troncos colectores que forman un plexo linfático

periesofágico, que desemboca en ganglios paraesofágicos que se escalonan a lo largo del órgano [11].

Se consideran siete grupos ganglionares periesofágicos:

- a) los ganglios de la cadena yugular interna;
- b) los ganglios de la arteria tiroidea inferior;
- c) los ganglios peritraqueales derechos e izquierdos;
- d) los ganglios intertraqueobronquiales;
- e) los ganglios posteriores del pedículo pulmonar derecho;
- f) los ganglios del grupo mediastínico posterior y,
- g) los ganglios de la región celíaca

La corriente linfática puede seguir dos vías (Figura 5):

De forma general, los linfáticos periesofágicos que se originan en la mitad superior del esófago torácico drenan transversalmente hacia los grupos ganglionares linfáticos regionales paratraqueales, traqueobronquiales, subcarinales, yuxtaesofágicos e interaortoesofágicos, algunos acaban en los ganglios del cuello y, a nivel del esófago abdominal hacia los ganglios gástricos superiores, pericardíacos y diafragmáticos inferiores. Hay algunos que terminan en la región celíaca [12].

a) En el plexo periesofágico la linfa puede seguir un trayecto vertical ascendente o descendente antes de alcanzar los ganglios. La red mucosa se continúa por arriba con la de la faringe y se prolonga en la submucosa del esófago. A esta red craneocaudal que constituye la primera estación ganglionar se le denomina grupo de ganglios periesofágicos [5].

b) En el plexo paraesofágico, a partir de la primera estación ganglionar, la linfa drena por la derecha en el confluente venoso yugulosubclavio y por la izquierda en la parte terminal del conducto torácico y el confluente yugulosubclavio. Las cadenas yugulares internas, laterotraqueales, recurrentes, tiroideas inferiores, son los afluentes de estos centros terminales. La parte inferior del esófago torácico se drena a partir de ganglios paraesofágicos, sea directamente en el conducto torácico y la

cisterna de Pecquet para los ganglios celíacos, sea en el grupo intertraqueobronquial y de allí a la cadena paratraqueal derecha, hacia el confluente yugulosubclavio derecho.

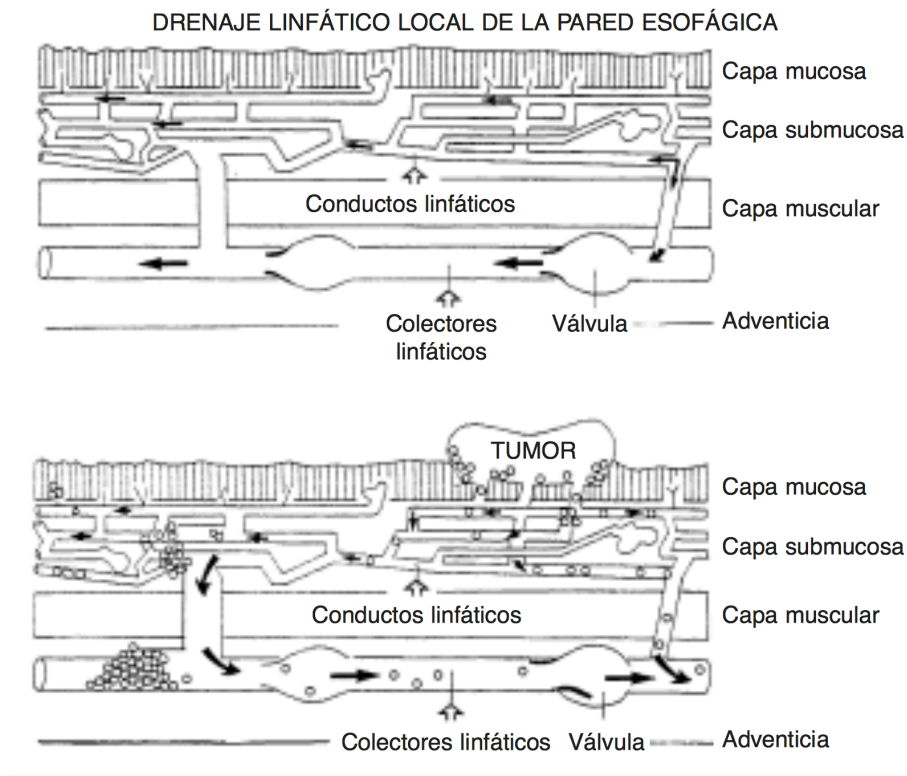


Figura 5. Vías linfáticas de la pared esofágica. Distribución del flujo y válvulas de los conductos

Tomado de: Oubiña JL. Anatomía quirúrgica del esófago.
Cirugía Digestiva, F. Galindo: 2009; I-150, pág. 1-13 [9]

2.5. Conducto torácico

El conducto torácico comienza en el extremo proximal de la cisterna de Pecquet a la altura de la duodécima vertebra torácica y atraviesa el diafragma a través del hiato aórtico para ascender por el mediastino posterior entre la aorta a su izquierda y la vena ácigos a su derecha, posterior al esófago. A la altura de la quinta vertebra torácica, inmediatamente por encima del cayado de la vena ácigos, se dirige a la izquierda del esófago para ascender paralelamente a la tráquea y desembocar en la confluencia entre las venas subclavia izquierda y yugular izquierda, volcando la linfa al torrente sanguíneo [13].

Su estructura histológica es parecida a la de un vaso venoso; posee una túnica íntima con un endotelio y varias capas de fibras elásticas y de colágeno; en la túnica media se encuentran capas de músculo liso y en la túnica adventicia existen fibras de colágeno que se mezclan con el tejido conectivo circulante.

El conducto torácico se divide en tres secciones anatómicas (Figura 6):

a) La sección inferior asciende a lo largo del lado derecho del esófago y se localiza a nivel del hiato aórtico del hemidiafragma izquierdo y asciende hacia el lado izquierdo del esófago.

b) La sección media está situada entre el nivel en el que el conducto torácico se inclina hacia el lado izquierdo desde el lado derecho del esófago y el nivel del arco aórtico.

c) La sección superior está situada por encima del nivel del arco aórtico.

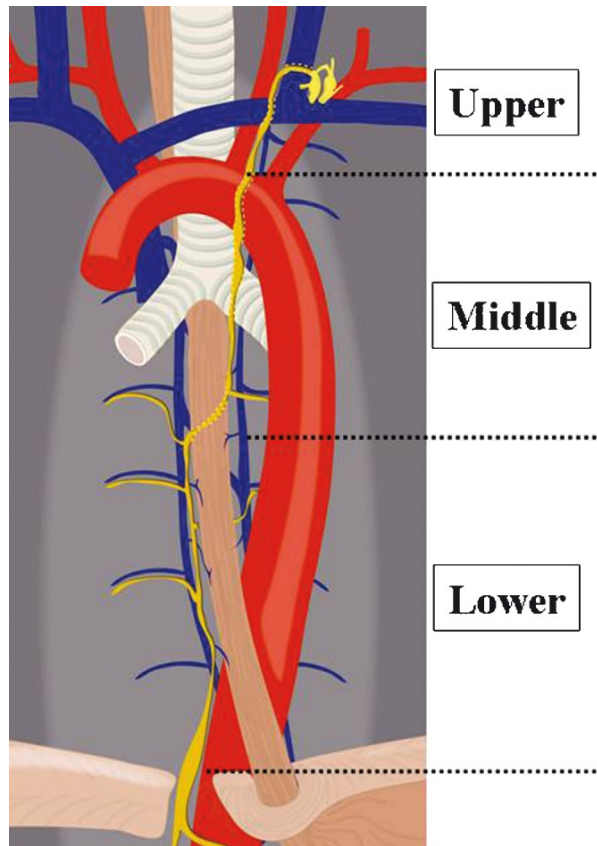


Figura 6. Esquema del conducto torácico

Tomado de: Thoracic duct and cisterna chyli: evaluation with multidetector row CT. Br J Radiol
2012;85 (1016):1052-8. [14]

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, el cáncer de esófago (CE) ocupó en el 2018 el séptimo lugar en incidencia (572.000 casos nuevos) y el sexto en mortalidad general (509.000 muertes), lo que significa que el CE fue responsable de aproximadamente 1 de cada 20 muertes por cáncer en 2018 [15].

Aproximadamente el 70% de los casos ocurren en hombres, con una diferencia de 2 a 3 veces en las tasas de incidencia y mortalidad entre los sexos [16]. La proporción del cáncer de esófago en Japón mantiene la diferencia observada en todo el mundo, con una proporción de aproximadamente entre hombres y mujeres de 6,5 a 1 [17].

En la Unión Europea (UE), el CE es el decimonoveno cáncer más común, con aproximadamente 45.900 nuevos casos diagnosticados en 2012 (1% del total de cánceres diagnosticados) [18].

Los cánceres del esófago superior y medio, que más a menudo tienden a formar carcinomas de células escamosas, muestran una tendencia relativamente estable o incluso decreciente en la mayoría de los países [19], mientras que la incidencia de adenocarcinomas del tercio inferior del esófago y de la unión esofagogástrica, han aumentado durante las últimas décadas en Europa y en los Estados Unidos (EEUU) [20] [21].

El patrón epidemiológico del cáncer de esófago ha cambiado en las últimas décadas, con un aumento significativo en la ADC sobre SCC. Cabe señalar que en el mismo período, también hubo un aumento significativo en la incidencia de la obesidad, enfermedad que se ha relacionado como factor de riesgo del ADC, en los estudios actuales. [22] [23] [24].

La frecuencia de cáncer de esófago a nivel mundial ha seguido, según la distribución geográfica, el siguiente comportamiento:

a) Incidencia del CE en los Estados Unidos (EEUU)

La incidencia global de cáncer de esófago en los EEUU (4,8 casos por 100.000 personas) y la tasa de mortalidad asociada (4,4 defunciones por 100.000 personas) reflejan aumentos del 15 al 20% en las últimas tres décadas [25].

En 1975, alrededor del 75% de los casos de cáncer de esófago diagnosticados en los Estados Unidos eran carcinomas de células escamosas y el 25% restante eran adenocarcinomas. En los últimos 20 años, la incidencia de carcinomas de células escamosas ha disminuido tanto en la población afroamericana como en la caucásica (especialmente entre los hombres), mientras que la tasa de adenocarcinoma ha aumentado en un 450% entre los hombres caucásicos y un 50% entre los hombres afroamericanos [25] [26].

La causa de esta enorme diferencia en la incidencia de ADC entre hombres de distintas razas podría ser explicada por la mayor presencia de reflujo gastroesofágico y la mayor frecuencia de obesidad en la raza caucásica, así como las diferencias tanto en los hábitos nutricionales como en el uso de medicamentos entre hombres de ambas razas.

Encuestas realizadas por el Colegio Americano de Cirujanos indican que la incidencia relativa de carcinoma de células escamosas en comparación con el de adenocarcinoma en la población general disminuyó de 2: 1 en 1988 a 1,2: 1 en 1994 [27] lo que conlleva, a una mayor incidencia de casos de adenocarcinoma en los EEUU [28].

b) Incidencia del CE en la Unión Europea (UE)

En la UE, las mayores tasas de incidencia estandarizadas por edad para el cáncer de esófago se encuentran en los Países Bajos para los hombres y en el Reino Unido para las mujeres. La variación entre los países es alta y puede reflejar diferentes factores de riesgo, así como distintos métodos de cribado y/o el método diagnóstico [29].

Entre 2000-04 y 2005-09, la mortalidad por cáncer de esófago disminuyó en un 7% (de 5,34 a 4,99 / 100.000) en hombres de la UE y en un 3% (de 1,12 a

1,09 / 100.000) en mujeres de la UE respectivamente [29]. Las predicciones para 2015 muestran una disminución persistente en las tasas de mortalidad por cáncer de esófago en hombres en la UE (4.5/100.000 hombres) mientras que la mortalidad por dicha enfermedad en mujeres de la UE permanecerá estable (1.1/100.000 mujeres) Tabla 1. [29]

c) Incidencia del CE en España.

En España, el cáncer de esófago es un tumor con poca prevalencia pero con una alta mortalidad, aumentando ligeramente su incidencia en los últimos años a expensas del tipo adenocarcinoma [30]. De 1980 a 2004, se detectaron un total de 9764 casos de cáncer de esófago (8574 varones y 1190 mujeres), en España (Tabla 1) [31].

En general, en la descripción de estos datos se pueden diferenciar dos periodos: el primero, durante la década de los 80, cuando se diagnosticaron cánceres de esófago sin caracterización histológica, y la década de los 90, en la que los estudios histológicos permitieron una mejora en la caracterización del cáncer, con una gran disminución de cánceres sin clasificar [32].

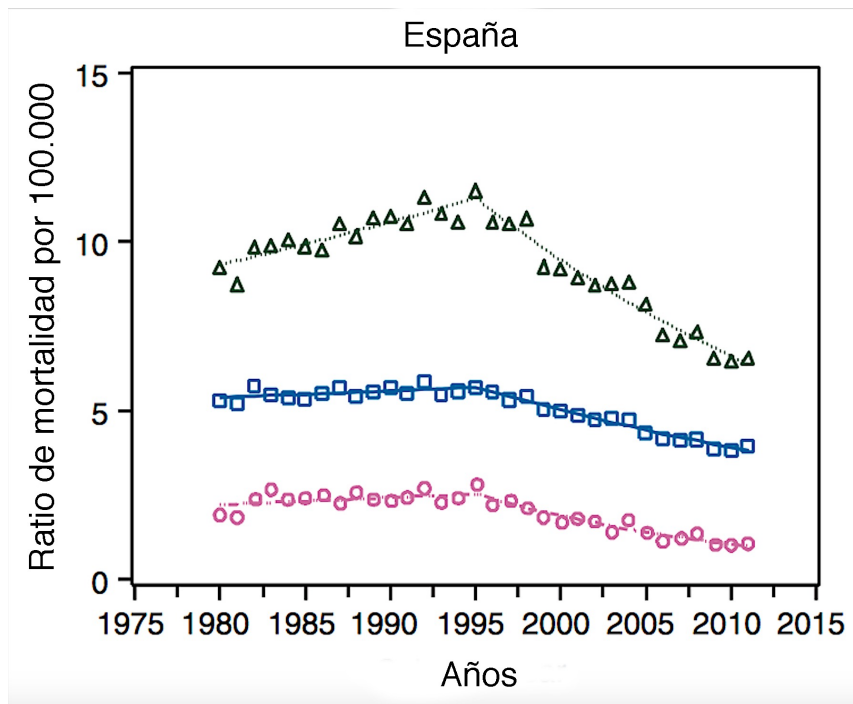
Tabla 1 Incidencia de cáncer de esófago por 100.000 habitantes ajustada por sexo, localización, tipo histológico de cáncer en periodos de 5 años en España [31]

Esófago												
	Hombres						Mujeres					
	Casos	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	Casos	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04
Total casos	8574	7,58	8,82	9,18	9,21	8,72	1190	0,91	0,83	0,82	0,9	0,98
Cáncer de esófago según el tipo histológico												
C Escamoso	5865	3,62	6,29	6,76	6,59	5,94	613	0,28	0,3	0,51	0,57	0,62
ADC	1301	0,87	0,76	1,06	1,46	1,77	202	0,12	0,1	0,09	0,17	0,21
Otra	1408	3,09	1,78	1,35	1,16	1	375	0,51	0,43	0,43	0,16	0,14
Unión esofagagástrica según el tipo histológico												
C Escamoso	4627	1,81	4,03	4,86	5,14	5,11	904	0,32	0,56	0,78	0,66	0,76
ADC	3915	2	3,04	3,77	4,32	4,53	856	0,39	0,55	0,65	0,68	0,7

Más específicamente, el cáncer esofágico aumentó en los hombres entre 7,58 a 8,72 casos por 100.000 personas-año, siendo el aumento de los SCC de 3,62 a 5,94 casos por 100.000 personas-año y el de ADC de 0,87 a 1,77 casos por 100.000 personas-año, entre el periodo de 1980-84 a 2000-04 respectivamente.

Entre las mujeres, las tasas cáncer de esófago fueron 0,91 y 0,98 por 100.000 personas/año en los años 1980-84 y 2000-04 respectivamente, siendo el aumento de la incidencia de carcinoma de células escamosas de 0,28 hasta 0,62 y de adenocarcinoma de 0,12 a 0,21 en los periodos descritos anteriormente en España [31].

El CE de células escamosas es poco frecuente en los jóvenes y aumenta su incidencia con la edad, alcanzando su máximo en la séptima y octava décadas de la vida.



Gráfica 1. Relación de mortalidad en España por cáncer de esófago por cada 100.000 habitantes. [29].

□-□, Todas las edades; ○-○, 25-49 años; △-△, 35-64 años

Tomado de: Castro et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015 [29]

El ADC es de tres a cuatro veces más común en los hombres que en las mujeres, mientras que la distribución del SCC es similar en ambos sexos [33].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Hay dos subtipos histopatológicos principales, el carcinoma de células escamosas (SCC) y el adenocarcinoma (ADC). A nivel mundial, el SCC es el subtipo histológico predominante. El ADC es una enfermedad principalmente de países desarrollados [29].

El SCC de esófago surge del epitelio escamoso debido a cambios inflamatorios, hiperplásicos y displásicos, mientras que el adenocarcinoma surge a través de cambios metaplásicos de tipo intestinal que reemplazan al epitelio escamoso [34].

Los tumores epiteliales se clasifican histopatológicamente según sus características morfológicas:

1.- Carcinoma de células escamosas

El tipo histológico más común de cáncer de esófago es el SCC.

Cuando el epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado que normalmente tapiza el esófago es sometido a procesos de irritación crónica ya sean de origen químico, físico o biológico, éste desarrolla formas de respuesta reactivas.

Se reconoce una secuencia para la transformación carcinomatosa en la morfología del epitelio que normalmente tapiza el esófago que va desde la displasia al carcinoma invasor.

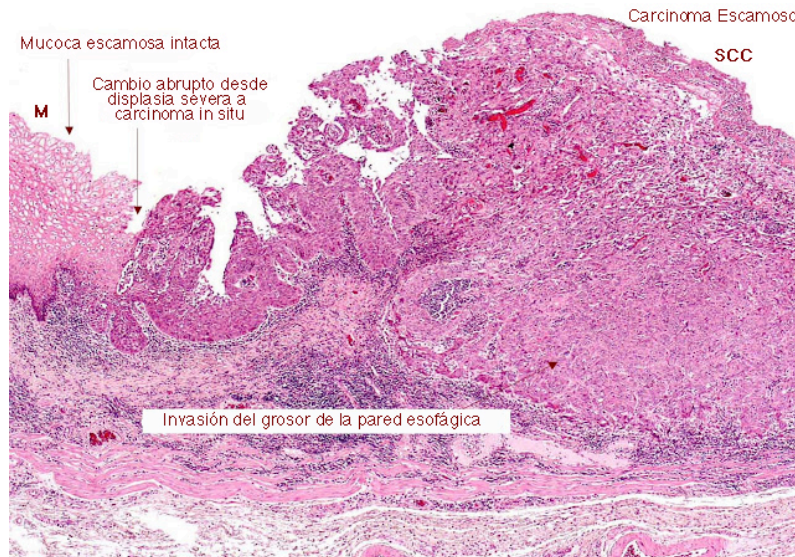


Figura 7. Mucosa intacta (M). Carcinoma de células escamosas con invasión transmural (SCC).

Tomado de: Terada T. A clinicopathologic study of esophageal 860 benign and malignant lesions in 910 cases of consecutive esophageal biopsies. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(2):191-8 [35]

La displasia es un crecimiento desordenado del epitelio que se caracteriza por atipia celular, diferenciación anormal y arquitectura desorganizada. La displasia del epitelio escamoso sigue la clasificación propuesta por la Japanese Society for Esophageal Diseases (JSED) [17] y que atiende al grado de atipia, clasificándola como leve, moderada o grave.

Cuando la displasia es grave o de alto grado, puede considerarse precancerosa. Estas lesiones de carácter premaligno se tienden a agrupar desde un punto de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico, bajo la denominación de «displasias de alto grado de malignidad» correspondiendo el «alto grado» de malignidad a las formas intensas de displasia y al llamado carcinoma *in situ* (CIS).

Estas lesiones superficiales presentan una alta incidencia de multicentricidad, lo que sustenta el concepto que considera a toda la mucosa esofágica como una entidad única para la «teoría de campo» en la génesis de los carcinomas. La teoría de la carcinogénesis de campo se apoya en la hipótesis que en los carcinomas escamosos existen dos componentes histológicamente diferentes, escamoso y glandular [36] [37]. La diseminación intraepitelial es la infiltración

por las células tumorales dentro del epitelio de la superficie mucosa, sin extenderse in situ a las capas de pared más profundas.

La tinción tisular con solución de yoduro de Lugol durante la endoscopia (cromoendoscopia) puede facilitar el diagnóstico de lesiones tempranas, aunque esta técnica se utiliza de forma poco común en la práctica clínica. La solución de Lugol es una solución compuesta de yodo que tiñe el epitelio escamoso normal que contiene glucógeno. Las células escamosas malignas no se tiñen, ya que generalmente están desprovistas de glucógeno [38].

Histológicamente las formas de carcinoma pavimentoso avanzadas suelen ser de moderada a pobremente diferenciadas con extensión, en general, a ganglios regionales y estructuras vecinas al momento del diagnóstico inicial.

El SCC invade la submucosa en una etapa temprana y se extiende a lo largo de la pared del esófago, generalmente en dirección cefálica. La invasión local de los ganglios linfáticos es temprana debido a la disposición de los vasos linfáticos del esófago al estar localizados en la lámina propia [39].

El tumor se disemina a los ganglios linfáticos regionales a lo largo del esófago, el área celíaca y los ganglios periaórticos. En casi el 30% de los pacientes se observan metástasis distantes al hígado, los huesos y los pulmones [40]. Además, la invasión de la médula ósea se puede detectar en un 40% cuando se usan anticuerpos monoclonales para teñir las células malignas [40].

La aparición de carcinoma intraepitelial del esófago, asociado con carcinoma invasivo, tiene implicaciones importantes tanto para la evaluación del grado de tratamiento quirúrgico como para la comprensión de la patogénesis del carcinoma esofágico. Para interpretar estos hallazgos, la teoría de la transformación carcinogénica generalizada es la explicación más aceptable para la histogénesis del área carcinomatosa intraepitelial [41].

2.- Carcinoma de células verrucosas

Variante del carcinoma de células escamosas, poco frecuente e histológicamente comparable a los carcinomas verrucosos de otras localizaciones.

Histológicamente, es un tumor papilar maligno compuesto de epitelio escamoso bien diferenciado y queratinizado con atipia citológica mínima, de crecimiento exofítico y con poca tendencia a la infiltración de los márgenes [42]. El carcinoma verrucoso puede localizarse en cualquier tercio esofágico. Su crecimiento es lento con tendencia a la invasión local y un potencial metastásico muy bajo [43].

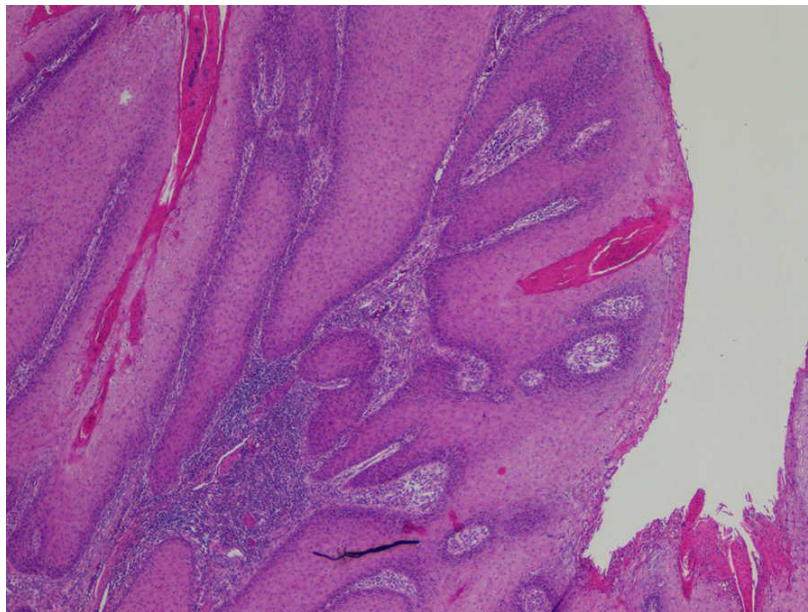


Figura 8. Carcinoma verrucoso. Crecimiento papilar exofítico típico

Tomado de: Paseiro et al. Verrucous carcinoma of the esophagus: A rare entity with a difficult diagnosis. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2018; 96(7):453-455 [44]

3.- Carcinoma de células escamosas basaloide

El carcinoma escamoso basaloide es una variante rara que se asemeja a los carcinomas basocelulares de células escamosas del tracto aerodigestivo superior. Histológicamente se compone de células estrechamente rellenas con núcleos hiper cromáticos y citoplasma basófilo escaso, que muestran un sólido patrón de crecimiento, pequeños espacios tipo glándula y focos de necrosis tipo comedón [45]. Estructuralmente, las células tumorales basaloides muestran características celulares relativamente indiferenciadas y orgánulos celulares no desarrollados.

Los carcinomas basaloides de células escamosas se asocian con otras neoplasias intraepiteliales, carcinomas de células escamosas invasivos, con islas de diferenciación escamosa entre las células basaloides. La actividad proliferativa es más alta que en el SCC típico y su pronóstico no difiere significativamente del carcinoma escamoso esofágico.

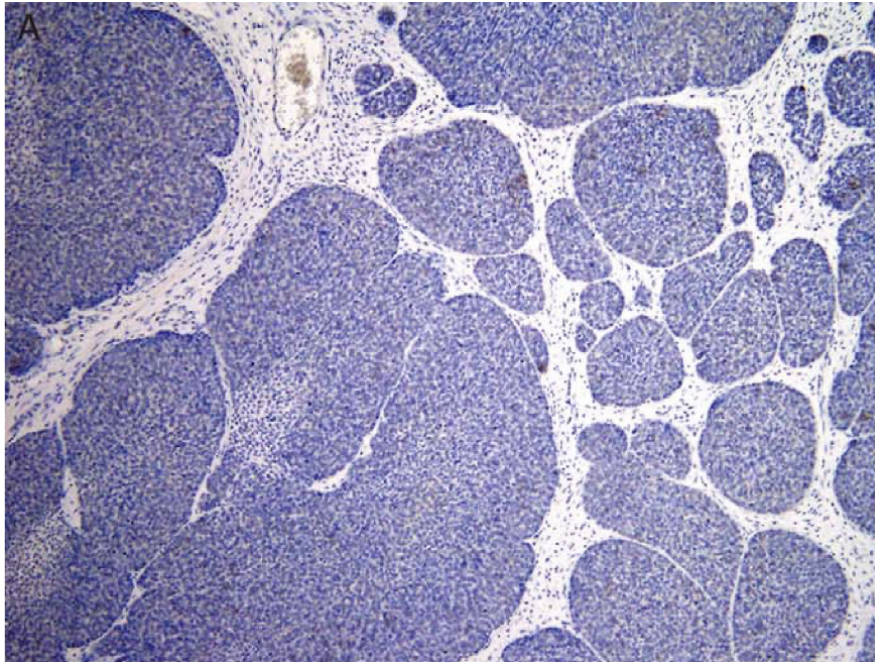


Figura 9. Carcinoma basaloides de células escamosas. Una necrosis típica de tipo comedo.

Tomado de: Bellizzi AM et al.. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: assessment for high-risk human papillomavirus and related molecular markers. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(11):1608-14. [46]

4.- Carcinoma de células escamosas fusiforme

El carcinoma escamoso de células fusiformes del esófago es un tumor raro. Se caracteriza por una gran masa voluminosa en el tercio medio del esófago con una superficie lobulada y una expansión local del esófago. Esta lesión puede ser pedunculada y causar relativamente poca obstrucción a pesar de su volumen.

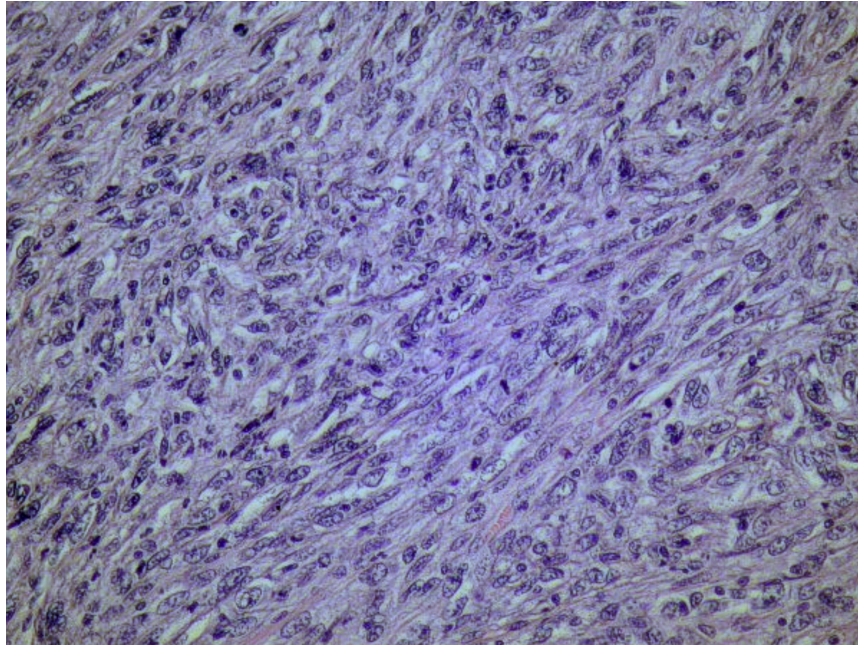


Figura 10. Carcinoma de células fusiformes

Tomado de: http://www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion.asp?id_trabajo=522 [47]

La visión actual, basada en la ultraestructura y la evidencia inmunohistoquímica, ha confirmado que el componente sarcomatoso del carcinoma de células escamosas se origina a partir de la metaplasia mesenquimal de las células escamosas. Sobre la base de esta evidencia y comportamiento clínico, parece apropiado considerar el carcinosarcoma y el pseudosarcoma como equivalentes y variantes del carcinoma de células escamosas [47].

5.- Adenocarcinoma

Otra forma de reacción del epitelio pavimentoso esofágico ante una irritación crónica debida al reflujo gastroesofágico es el desarrollo del denominado esófago de Barrett (EB) [48].

El EB es una condición adquirida donde la mucosa del esófago, por encima del esfínter inferior, se encuentra tapizado por un epitelio cilíndrico glandular metaplásico que semeja al epitelio gástrico e intestinal, en una extensión variable, lo que permite distinguir un EB de «segmento corto» y otro de

«segmento largo» con implicancias en cuanto a su potencial de transformación maligna [49].

Desde un punto de vista histogenético, la asociación entre EB y CE sustenta una secuencia carcinogénica: metaplasia-displasia del epitelio cilíndrico-adenocarcinoma [50].

Se reconocen displasias de bajo y alto grado de malignidad, así como la existencia del adenocarcinoma in situ [51].

El riesgo para el desarrollo del ADC es especialmente elevado en la displasia de alto grado.

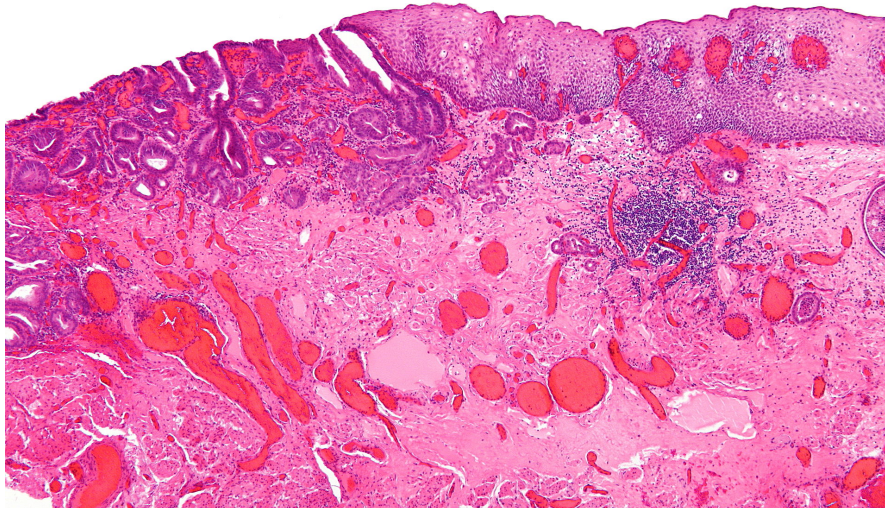


Figura 11. Adenocarcinoma de esófago

Tomado de: Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(5):e45-e66. [52]

Su morfología típica se compone de grupos cohesivos de células dispuestas en las glándulas con características citológicas de malignidad (tamaño nuclear variable, tinción y forma nuclear). Las mitosis, en las células neoplásicas, son abundantes.

La incidencia de ADC ha aumentado paralelamente a la del EB, siendo el cáncer que más se ha incrementado en las dos últimas décadas [53].

El adenocarcinoma desarrollado en el EB puede ser múltiple con tendencia a ser multifocal y con un amplio rango de diferenciación. Generalmente está acompañado por un espectro de cambios premalignos que incluyen: hiperplasia mucosa, grados variables de displasia epitelial y adenocarcinoma in situ.

6.- Carcinoma adenoescamoso

El carcinoma adenoescamoso del esófago es un tipo infrecuente de neoplasia maligna del esófago que contiene tanto carcinoma de células escamosas como de adenocarcinoma.

Sólo se observa en alrededor del 0,74% de todos los cánceres esofágicos, y presenta un predominio masculino [54].

Las manifestaciones clínicas son similares a las de otros tipos de CE, siendo habitualmente diagnosticado por biopsia endoscópica. Su pronóstico es más pobre que el carcinoma de células escamosas esofágico, ya que parece que presenta un mayor potencial de provocar metástasis en los nodos ganglionares regionales [55].

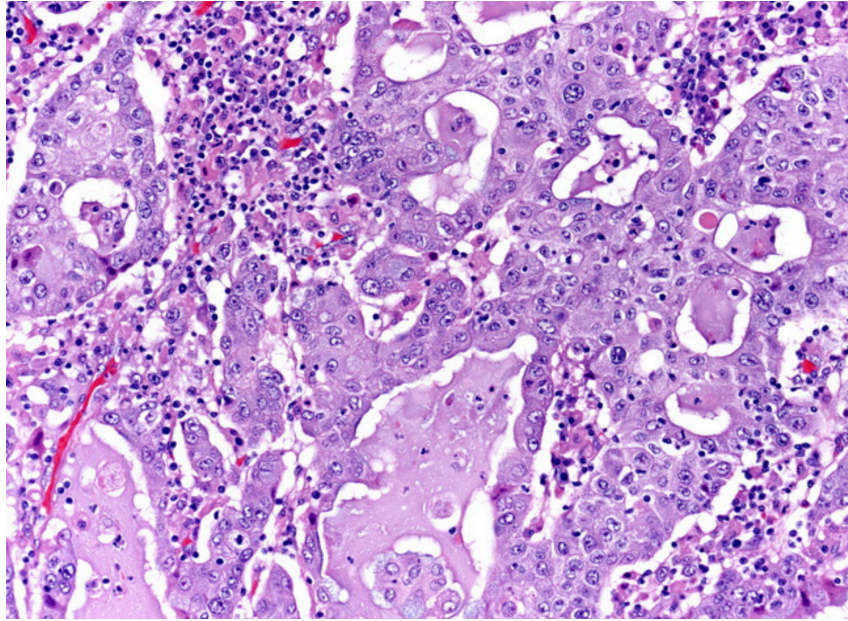


Figura 12. Carcinoma adenoescamoso de esófago

Tomado de: <http://www.webpathology.com/image.asp?case=198&n=28> [56]

7.- Carcinoma Mucoepidermoide

El carcinoma mucoepidermoide primario del esófago es una neoplasia particularmente rara caracterizada por una mezcla difusa de células de carcinoma glandular escamosas y muco-secretoras [57].

El examen macroscópico revela infiltración submucosa esclerosante con ulceración superficial. La propagación intraepitelial del tumor y su relación con focos displásicos sugieren que el carcinoma mucoepidermoide esofágico puede originarse en el epitelio escamoso.

El pronóstico de los pacientes con esta lesión ha sido generalmente tan pobre como los pacientes con carcinoma epidermoide típico [58] [59].

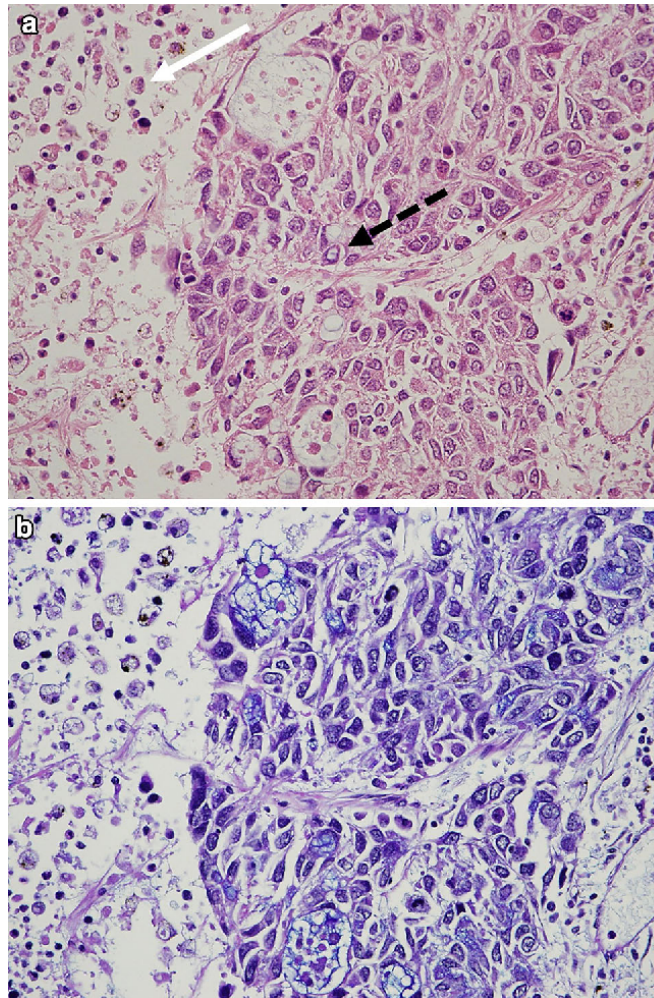


Figura 13. Carcinoma mucoepidermoide de esófago

Tomado de: Kumagai Y et al. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: review of the literature. *Esophagus* 2014; 11: 81-88 [60]

8.- Carcinoma Adenoide quístico

El carcinoma adenoide quístico del esófago es una lesión relativamente rara y que surge de la variante mucoepidermoide de las glándulas esofágicas.

Característicamente presenta un comportamiento clínicamente agresivo, a diferencia de cuando su origen se localiza en las glándulas salivales, cuyo comportamiento es comparativamente indolente [56].

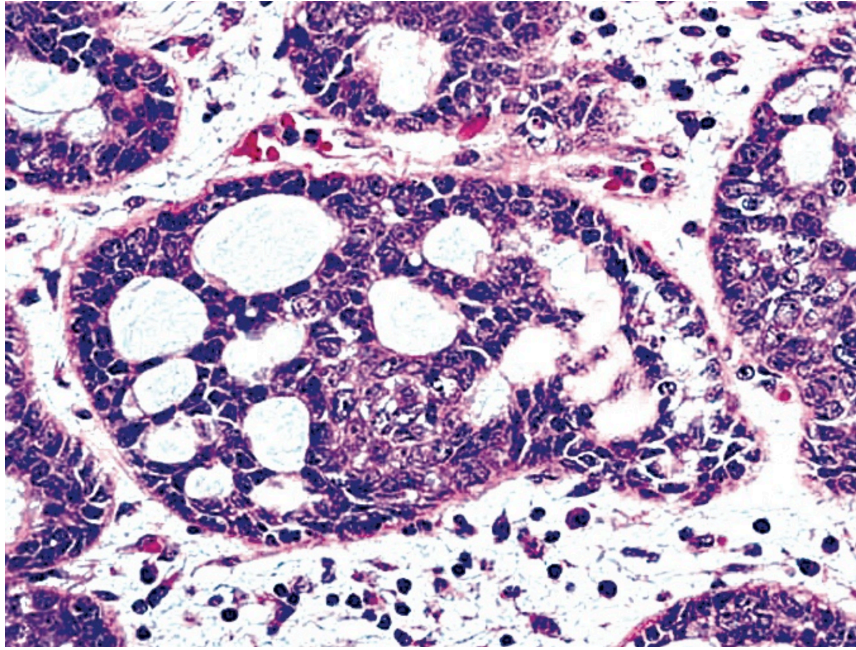


Figura 14. Carcinoma adenoide quístico con patrón cribriforme típico.

Tomado de: <https://www.memorangapp.com/flashcards/77277/Esoph/> [56]

9.- Carcinoma de células pequeñas

El carcinoma primario de células pequeñas es una neoplasia relativamente rara, que representa el 0,05-4% de todos los CE [61]. Se trata de un tumor altamente agresivo asociado a un mal pronóstico, similar al que surge en el pulmón [61]. Histológicamente, se caracteriza por patrones neuroendocrinos con un crecimiento anidado y trabecular. El diagnóstico se confirma mediante su tinción inmunohistoquímica para marcadores neuroendocrinos comunes, incluyendo la sinaptofisina, la cromogranina A y la enolasa específica de neurona [62].

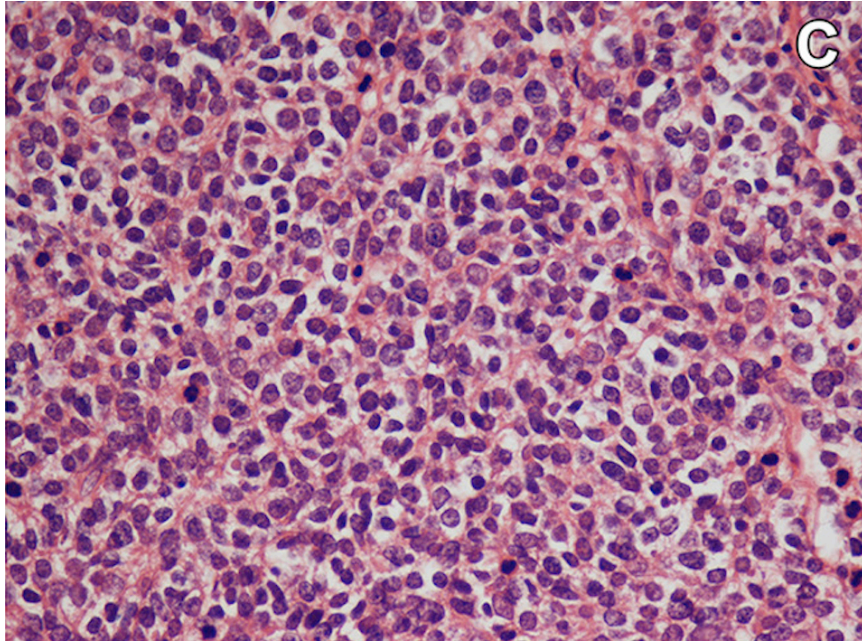


Figura 15. Carcinoma de células pequeñas del esófago.

Tomado de: Huang YL, Chou SH, Chai CY, Hsu JS. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. Kaohsiung J Med Sci. 2015 Feb;31(2):108-9 [63]

10.- Carcinoma indiferenciado

Los carcinomas indiferenciados del esófago son neoplasias raras y asociadas a mal pronóstico y están asociados con una alta incidencia de recurrencia.

La prevalencia de carcinoma indiferenciado varía entre 0,15% y 4,5% de los carcinomas de esófago. La ausencia de diferenciación histológica identificable no ha permitido establecer un conjunto de características patológicas específicas para estos carcinomas indiferenciados.

Los tumores se caracterizan por un patrón de crecimiento expansivo de células neoplásicas organizadas en hojas sólidas y sin diferenciación glandular, escamosa o neuroendocrina significativa. Las células neoplásicas tienen poco estroma intermedio y necrosis tumoral desigual.

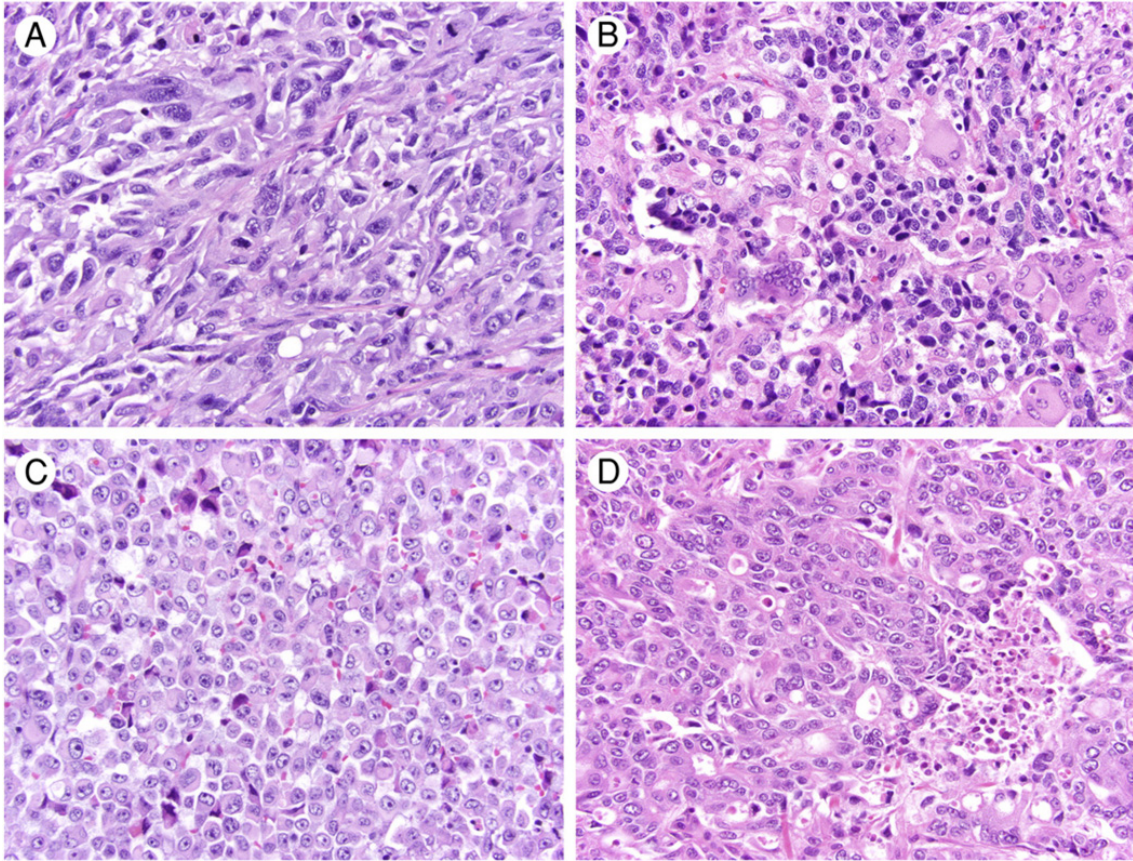


Figura 16. Carcinoma indiferenciado con infiltración linfoide

Tomado de: Singhi AD, Seethala RR, Nason K, et al. Undifferentiated carcinoma of the esophagus: a clinicopathological study of 16 cases. *Human Pathology*. 2015 Mar;46(3):366-375. [64]

La invasión linfovascular, la invasión perineural y las metástasis ganglionares son habituales. En consonancia, los carcinomas indiferenciados esofágicos son neoplasias agresivas y de mal pronóstico [65].

FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

Se desconoce la causa del CE. La comprensión de los procesos de carcinogénesis y sus relaciones con el CE no están completamente aclarados [66].

Existen factores de riesgo conocidos que aumentan la probabilidad de tener un CE que dependen del tipo histológico y, son distintos para el tipo SCC que para el tipo ADC.

A) Principales factores de riesgo en el tipo histológico del carcinoma escamoso.

1.- FACTORES GENÉTICOS

Estos factores de riesgo inducirían modificaciones en el ADN celular desencadenando cambios genéticos que inducirían la cáncer. La débil asociación entre la herencia y el riesgo de SCC indican un papel limitado de la herencia en la etiología del SCC.

Se han identificado variantes genéticas que pueden contribuir en los cambios moleculares que interactúan con las exposiciones ambientales que influyen en el riesgo de SCC. Los estudios de asociación del genoma completo, han identificado una serie de polimorfismos de nucleótido único asociados con el riesgo de SCC, incluidos los del gen PLCE1 [67], la región del gen TP53 y genes HLA de clase II [68].

La comprensión de los procesos de carcinogénesis y sus relaciones con el CE no están completamente aclarados. Tanto el SCC como el ADC, suelen tener una regulación aberrante de su ciclo celular, siendo éste el resultado de varias modificaciones genéticas reguladas por los microARNs [69], ejerciendo sus efectos en el desarrollo y/o propagación del cáncer.

Las mutaciones relacionadas con el CE ocurren en diferentes oncogenes (EGFR, erbB - 2 y ciclina D1) y en supresores de tumores como 3p (FHIT), Rb, p53, p16, p14ARF y telomerasa [70].

Los factores de riesgo del CE dependen del tipo histológico de los tumores. De esta manera, se reconocen unos factores de riesgo clásicos para el SCC y otros distintos para el tipo histológico del ADC [70] [71].

2.- TABACO

Blot et al. [69] apunta a que la exposición al tabaco se relaciona con un riesgo diez veces mayor en el SCC en los fumadores en comparación con los no fumadores. Éste riesgo está directamente relacionado con la duración a la exposición del tabaco.

Doll y Peto et al. [73] enumeraron el tabaquismo como la principal causa prevenible de cáncer en los Estados Unidos, y estimaron que el tabaquismo representó aproximadamente el 30% de todas las muertes por cáncer en 1978.

El tabaquismo es un factor de riesgo importante de SCC especialmente en países desarrollados. El metaanálisis de Singhi et al. [74] reciente de 52 estudios reveló un riesgo aproximadamente 5 veces mayor de SCC en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores en los países occidentales. Según Singhi et al. [74], en comparación con los individuos que continúan fumando tabaco, aquellos que dejan de fumar tienen un riesgo gradualmente menor de SCC con el tiempo, y este efecto es más pronunciado en las poblaciones occidentales que en las orientales, disminuyendo en un 66% el riesgo de SCC en individuos que habían dejado de fumar 20 años atrás en comparación con los fumadores actuales.

3.- ALCOHOL

El Consumo excesivo de alcohol se ha asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de SCC. Los estudios de los EEUU han demostrado que el consumo excesivo de alcohol se asocia con un riesgo 9 veces mayor de SCC, y puede explicar más del 70% de todos los casos de SCC [75].

Existen múltiples análisis agrupados de cohortes prospectivas, que objetivan una asociación positiva significativa entre el tabaco y el alcohol y presentar un mayor riesgo de cáncer de esófago.

En el tipo histológico del SCC los factores de riesgo reconocidos como son el uso de tabaco y alcohol, tienen un efecto sinérgico. Según Blot et al. [72] son factores de riesgo de intensidad muy fuertes en el SCC y moderados en el ADC.

En el estudio de Ishikawa et al. [76] el tabaquismo, el consumo de alcohol y el consumo de té verde se asociaron significativamente con un mayor riesgo de CE. En comparación con los hombres que nunca habían fumado, nunca bebieron alcohol o té verde.

4.- DIETA.

Un gran número de estudios de todo el mundo han investigado factores dietéticos y su relación con el riesgo de SCC, sin poder evidenciar asociaciones específicas entre nutrientes o alimentos y el SCC. La investigación del Fondo Mundial [77] para el cáncer de esófago concluyó que no existe evidencia sobre el factor protector de la ingesta de frutas y verduras en la disminución del riesgo de SCC.

El consumo de alimentos y bebidas calientes se ha relacionado con el riesgo de SCC en múltiples estudios [78]. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer [79] concluyó recientemente que la evidencia de la carcinogenicidad de beber bebidas muy calientes en humanos era “limitada”. Un reciente estudio de Yu et al. [80] sobre una cohorte basada en una población de más de 450.000 participantes en China, ha sugerido un mayor riesgo de SCC cuando existe una asociación entre el consumo de té caliente y el consumo excesivo de alcohol y tabaco.

B) Principales factores de riesgo en el tipo histológico del adenocarcinoma.

1.- ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Desde la década de 1990 se ha informado la fuerte relación entre ERGE y el ADC de esófago [81] [82].

El estudio poblacional de Cook et al. [83] de casos y controles encontró un riesgo 6 veces mayor de ADC asociado al reflujo gastroesofágico en pacientes que presentaron un intervalo de tiempo prolongado de síntomas de ERGE.

Paralelamente al aumento en la incidencia de BE reportada, la incidencia de ADC ha aumentado dramáticamente en los EE. UU. y Europa .

El esófago de Barrett en la ERGE crónica, es un cambio metaplásico desde un epitelio escamoso normal a un epitelio columnar especializado, que se ha reconocido desde hace mucho tiempo como una lesión precursora de ADC [84] [85].

En un estudio realizado en España, la incidencia de adenocarcinoma durante el seguimiento de pacientes con EB fue del 0,48% anual, para una incidencia de 1 por 210 pacientes-año [86].

En Dinamarca Hvid-Jensen et al. [87], realizó un estudio que incluyó a 11.028 pacientes con EB durante una mediana de 5,2 años, durante el período de 1992 a 2009, utilizando los datos del Registro Danés de Patología y el Registro de Cáncer Danés. La tasa de incidencia de adenocarcinoma fue de 1,2 casos por 1.000 personas-año. En comparación con el riesgo en la población general, el RR de adenocarcinoma entre los pacientes con EB fue de 11,3.

Los estudios epidemiológicos sobre los efectos beneficiosos del tratamiento con IBP en relación al riesgo de ADC han arrojado conclusiones contradictorias. Algunos estudios han sugerido que los IBP ejercen un efecto protector contra la progresión de EB a ADC [88]. Sin embargo en la revisión sistemática de Hu et al. [89] que incluye 5712 pacientes con EB, informó que el uso prolongado de IBP no aportó efectos protectores definitivos contra el desarrollo de ADC en pacientes con EB, afirmando que el uso de IBP debe

restringirse al control de los síntomas de acuerdo con las pautas actuales sin que su administración pueda considerarse una quimioprevención para reducir la progresión del EB.

Sin embargo, en el metaanálisis de Siddharth et al. [90] se publicó que aunque existe mucha heterogeneidad en los trabajos publicados, ninguno de los estudios publicados mostró un mayor riesgo de desarrollo de ADC con el uso de IBP, apuntando a una disminución del riesgo de ADC con el uso prolongado de IBP.

El metaanálisis Maret-Ouda [91] concluyó que aquellos pacientes a los que se practicó una cirugía antirreflujo existió una reducción del 24% del riesgo de ADC en comparación con los pacientes tratados médicamente, aunque dicho estudio presentó defectos metodológicos y no alcanzó significación estadística, siendo finalmente retirado de publicación.

La infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado con una reducción del riesgo de ADC entre un 40% y un 60%. Según Gao et al. [92] el mecanismo puede estar relacionado con una reducción del volumen y con el grado de acidez del jugo gástrico asociado a dicha infección y a la gastritis atrófica inducida.

2.- OBESIDAD

Un análisis agrupado de varios estudios de cohortes poblacional publicado por Hoyo et al. [93] reveló un aumento de 2,4 veces en el riesgo de ADC de esófago asociado a la obesidad grado I, de 2,8 veces en la obesidad grado II y de 4,8 veces en la obesidad grado III superior, en comparación con personas que presentan un IMC menor o igual 25 kg/m².

La morfología de la presión dentro y a través de la UEG se altera con la obesidad, de manera que aumenta el reflujo de jugo gástrico hacia el esófago. La obesidad también se asoció con una mayor separación axial entre el EEI y el diafragma crural extrínseco, una medida objetiva de demostrar la alteración anatómica presente en la UEG y que culmina en el desarrollo de la hernia de hiato.

Según Pandolfino et al. [94] estos hallazgos, tomados en conjunto, ofrecen una explicación fisiopatológica para la asociación entre la obesidad y la ERGE.

PATRONES DE DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA.

1.- Patrones de diseminación linfática en el cáncer de esófago.

La presencia y el número de metástasis en los ganglios linfáticos se encuentran entre los factores de pronóstico más importantes en el carcinoma de esófago y son predictores independientes de supervivencia a largo plazo [73].

En condiciones anatómicas normales los ganglios esofágicos mediastínicos y paratraqueales no son visibles en los estudios radiológicos debido a que su diámetro es de 3 a 7 mm [95].

Los grupos ganglionares subcarinales suelen ser de mayor tamaño y albergan partículas de carbón que indican su drenaje pulmonar.

Un ganglio linfático en la región paratraqueal, hiliar, subcarinal, paraesofágica o paraaórtica generalmente se considera agrandado si el diámetro del eje transversal es mayor o igual a 10 mm [96] [97].

La localización y el número de ganglios linfáticos metastásicos depende de la histología del tumor, la ubicación del tumor primario, de la categoría T y de la realización de tratamiento neoadyuvante [98].

Según Lieberman et al. [99], la metástasis ganglionar es el factor pronóstico más importante en el CE y su presencia se asocia con una menor supervivencia. El aumento del número de ganglios linfáticos metastásicos está relacionado con un pronóstico peor.

Akutsu et al. [100] indica que en promedio, los pacientes con una metástasis de ganglios linfáticos aislada sobreviven significativamente más tiempo que aquellos que presentan dos o más metástasis de ganglios linfáticos

El esófago se origina a partir de dos tejidos embriológicos diferentes:

- a) Las bolsas orofaríngeas,
- b) Los arcos branquiales y,

c) El mesodermo esplácnico.

Ambos tejidos durante el desarrollo embrionario y fetal se fusionan, manteniendo a nivel de la bifurcación traqueal, una delimitación incluso durante la vida adulta de lo que da lugar a un aporte vascular y a un drenaje linfático distinto [101]. Los vasos de la densa red linfática que rodea el esófago están alineados de forma compleja y contribuyen a una diseminación multidireccional de metástasis en los ganglios linfáticos en las distintas localizaciones: abdomen, mediastino o región cervical [102].

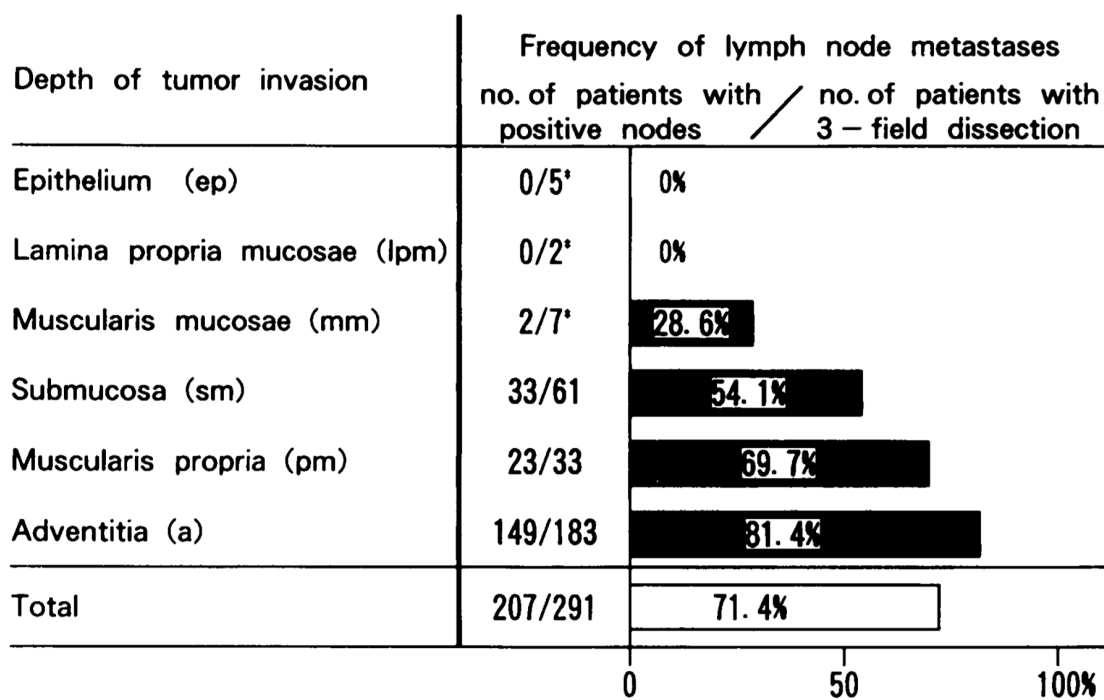


Gráfico 2. Frecuencia de metástasis ganglionares según la profundidad de la invasión tumoral.

Tomado de: H Akiyama, M Tsurumaru, H Udagawa, Y Kajiyama. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. Ann Surg. 1994; 220(3): 364–373. [103]

La propagación linfática está relacionada con el grado de invasión parietal. En el estudio de Akiyama [103], se realizó una amplia disección, entre los cánceres invasivos y los localizados exclusivamente en la mucosa, para documentar la diseminación linfática en todas las profundidades de la invasión tumoral. No se encontraron metástasis ganglionares cuando los cánceres se

localizan en la superficie de la mucosa o afectan hasta su lámina propia. Por lo tanto, en los cánceres de esta localización está indicada la resección local endoscópica de la mucosa.

Los abundantes canales linfáticos en la lámina propia mucosa y submucosa del esófago son bien conocidos por las descripciones clásicas. En las finas secciones transversales seriadas del estudio de Kuge et al. [104] demostró la extensión linfática en la longitud de la submucosa esofágica. En los cánceres de la muscularis mucosae se observa diseminación linfática del 28,6%. Cuando el tumor afecta a la submucosa los ganglios linfáticos submucosos esta afectados en el 54,1% y drenan directamente a sus extremos proximal y distal. Por lo tanto, la linfadenectomía radical está indicada.

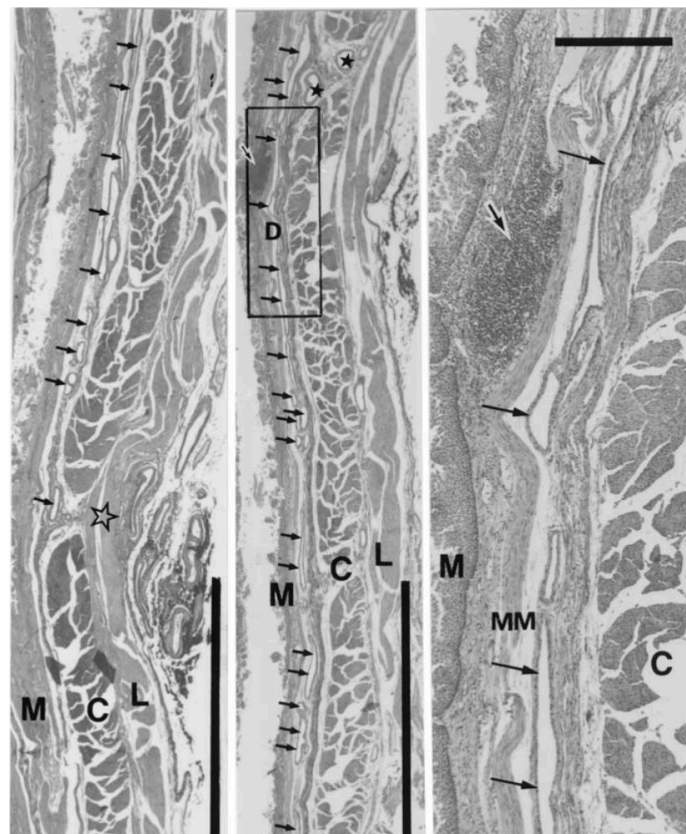


Figura 17. Territorio longitudinal de vaso linfático de drenaje que atraviesa el espacio muscular completo (M) Mucosa, (C) Capa muscular circular, (L) Capa muscular longitudinal, (flechas pequeñas) Vasos submucosos

Tomado de: Kuge K, Murakami G, Mizobuchi S, et al. Submucosal territory of the direct lymphatic drainage system to the thoracic duct in the human esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1343-9 [105]

La localización del tumor primario determina la dirección del drenaje linfático y, en consecuencia, la preferencia de las metástasis de los ganglios linfáticos. La localización del tumor primario es por lo tanto la mayor referencia para la disección quirúrgica de los ganglios linfáticos.

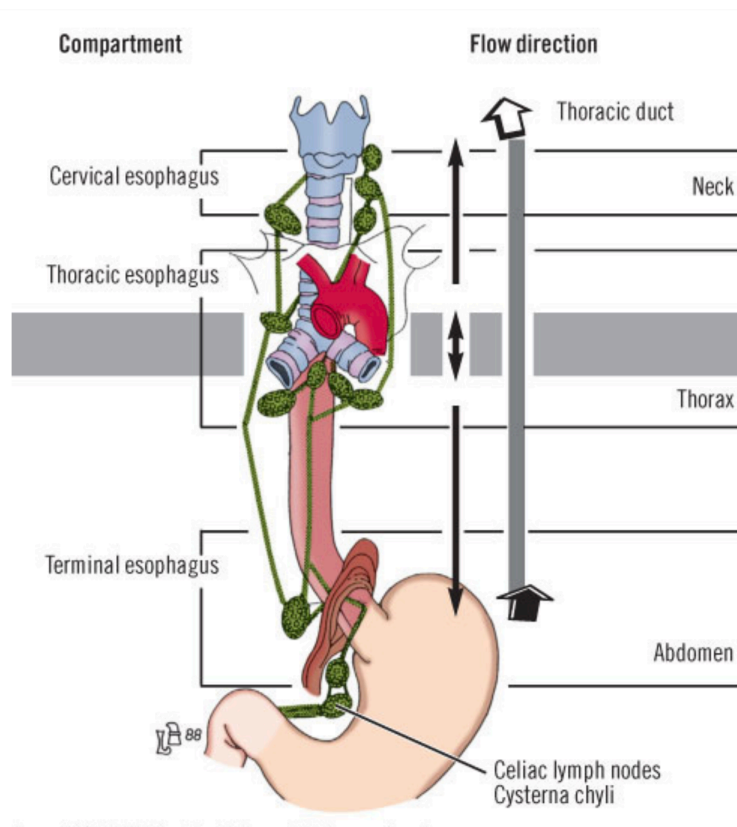


Figura 18. Patrón de diseminación linfática

Tomado de: McQuaid KR. Alimentary Tract. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment 45th Edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2006 [106]

La extensa red longitudinal linfática submucosa es de particular importancia al intercomunicar los dos sistemas de drenaje linfático proximal y distal. El concepto porqué la linfa fluye en los conductos submucosos con más facilidad en sentido longitudinal que en sentido transversal se apoya en la observación clínica de la diseminación tumoral sobre el eje longitudinal del esófago. Las células tumorales pueden seguir los conductos linfáticos hasta una distancia

considerable antes de atravesar la capa muscular y alcanzar los ganglios mediastínicos. La abundancia de conductos linfáticos puede explicar porqué los cánceres intramurales se diseminan a partir de una localización determinada [107], o que una lesión maligna inadvertida de la mucosa puede acompañarse de una diseminación tumoral en sentido longitudinal proximal o distal extensa subyacente a la mucosa intacta.

La ausencia de neoplasia en los márgenes de resección confirmada anatomopatológicamente no puede garantizar una extirpación total de la neoplasia [108]. Este hipótesis explicaría la alta tasa de recurrencia postoperatoria en los márgenes de resección o incluso la presencia de neoplasias satélites y metástasis en la submucosa alejadas del tumor primario, aún cuando los márgenes de resección previos no mostraban presencia residual de neoplasia. Sobre la base de las observaciones anatomoclínicas puede deducirse que la linfa que proviene de los segmentos esofágicos ubicados por encima de la carina traqueal fluye cranealmente hacia el conducto torácico y los troncos linfáticos subclavios, mientras que la linfa proveniente del segmento infracarinal fluye principalmente hacia la cisterna de Pecquet a través de los ganglios mediastínicos inferiores, gástricos izquierdos y celíacos.

En condiciones patológicas, los patrones de diseminación linfática establecidos pueden cambiar debido al bloqueo o a la dilatación de los conductos linfáticos con la incompetencia de sus válvulas, provocando un flujo linfático retrogrado que altera la vía de diseminación anatómica esperada y dar lugar a diseminaciones linfáticas inesperadas.

Para el carcinoma de esófago torácico superior, las células tumorales suelen extenderse cranealmente a los ganglios mediastínicos y a los ganglios cervicales superiores. En cuanto al carcinoma de esófago del segmento torácico medio, el drenaje linfático es craneal hacia los ganglios cervicales, mediastínicos superiores y periesofágicos, mientras que el drenaje caudal es hacia los grupos ganglionares perigástricos. Con respecto al carcinoma de esófago del segmento torácico inferior, el drenaje a los grupos ganglionares perigástricos es el más importante [109][110]. Este mecanismo de

diseminación pudo demostrarse mediante la inyección endoscópica de coloide marcado con tecnecio en la pared esofágica confirmando que el drenaje linfático del tercio superior y medio del esófago drenaba principalmente al cuello y al mediastino superior, mientras que el tercio inferior drenaba principalmente a los grupos ganglionares del abdomen [111].

Sin embargo no hay que obviar que las metástasis ganglionares pueden obviar alguna estación ganglionar, presentándose metástasis directamente en el segundo o tercer escalón de los ganglios linfáticos, lo que se observa tanto en el ADC de esófago como en el SCC [112] [113] .

La frecuencia de las metástasis ganglionares se estudió según la localización del tumor en cada uno de los tres campos: cervical, mediastínico y abdominal . Los resultados mostrados revelan una buena correlación entre la afectación de los ganglios linfáticos regionales adyacentes y la localización del tumor, aunque la participación de los ganglios regionales distales, independientemente de la ubicación del tumor, es impredecible. Por lo tanto, y teniendo en cuenta este aspecto, para propósitos profilácticos, la linfadenectomía de los nodos linfáticos en los tres campos es lógica dondequiera que el cáncer primario se localice en el mediastino [111].

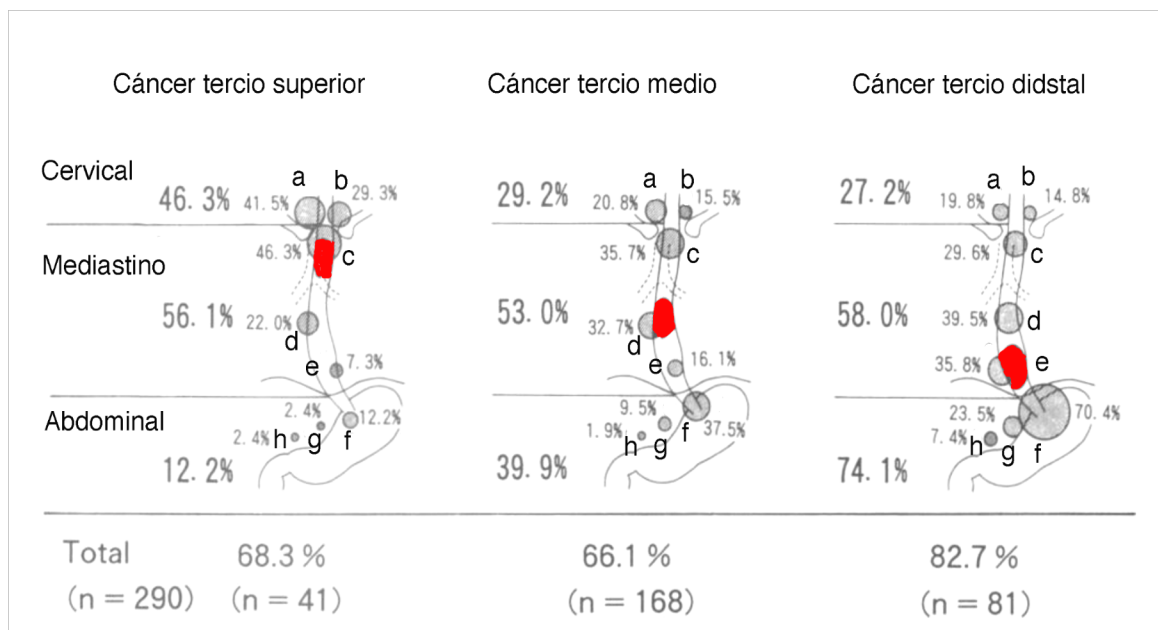
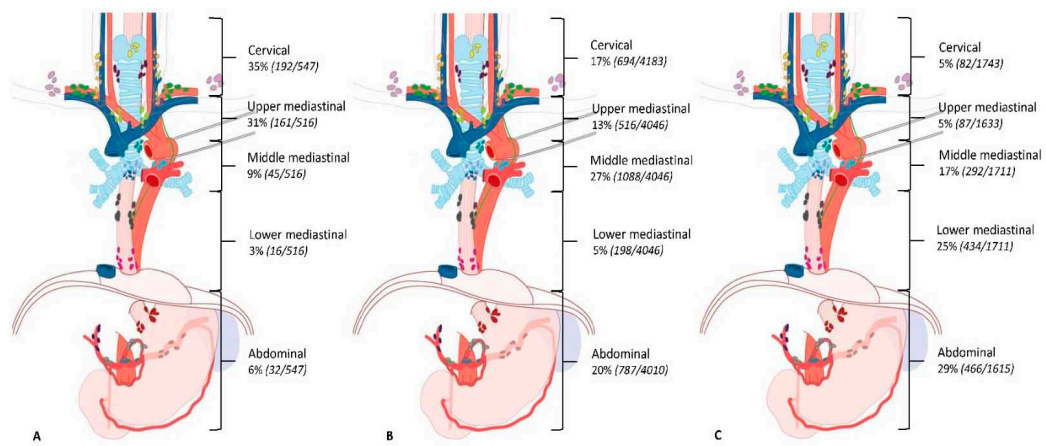


Figura 19. Frecuencia de las metástasis de los ganglios linfáticos según la localización del tumor

(a), (b) Nódulos cervicales derecho e izquierdo; (c) nodos mediastínicos superiores; (d) ganglios mediastínicos medios; (e) nodos mediastínicos inferiores, (f) ganglios gástricos superiores, (g) nódulos celulares, (h) ganglios arteriales hepáticos comunes.

Tomado de: H Akiyama, M Tsurumaru, H Udagawa, Y Kajiyama. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg.* 1994; 220(3): 364–373 [103]

Los estudios de Akiyama et al. [103] han sido confirmados en una revisión sistemática actual que analiza 11 estudios publicados que incluyen 8543 pacientes mostrando la prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos por ubicación del tumor [114].



Prevalencia de metástasis en ganglios linfáticos por ubicación del tumor en carcinoma escamoso.
 (A) Tumor esófago torácico superior (B) Tumor esófago medio (C) Tumor esófago distal

Figura 20. Distribución de las metástasis en los nodos linfáticos

Tomado de: Hagens E, Mark I. van Berge Henegouwen * and Suzanne S. Gisbertz Distribution of Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma Patients Undergoing Upfront Surgery: A Systematic Review *Cancers* 2020, 12, 1592 [114]

Cuando el tumor se limitó a la capa submucosa, las metástasis en los ganglios paraesofágicos del mediastino medio e inferior fueron muy bajas. La infiltración linfática se propaga a través de los abundantes sistemas linfáticos submucosos de manera longitudinal. Cuando el tumor invade o penetra en la capa muscular, aumenta la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos paraesofágicos en el mediastino medio e inferior. En pacientes con tumor pT2-4, la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el mediastino medio e inferior aumentó dramáticamente en comparación con los pacientes que muestran tumor pT1. Por lo que se puede concluir que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos paraesofágicos en el mediastino medio e inferior es un signo de que el cáncer de esófago invade la capa muscular [115].

Cabe señalar que el patrón de metástasis en los ganglios linfáticos en función de la localización del tumor ha sido definido para aquellos pacientes a los que no se realizó tratamiento neoadyuvante. Actualmente, la quimiorradioterapia o la quimioterapia neoadyuvante es el estándar de tratamiento en la mayoría de los países y la afectación de los ganglios linfáticos puede diferir después de la quimio-radioterapia neoadyuvante. Concretamente, en el estudio Cross donde se compara la esofagectomía con la misma radicalidad en la cirugía como

único tratamiento frente al tratamiento neoadyuvante, se informó que tras la neoadyuvancia se obtuvieron un menor número de ganglios resecaados y también se obtuvieron menos ganglios positivos de modo significativo [116].

2.- Patrones de diseminación linfática en el cáncer de unión esófago-gástrica.

La discordancia de las estaciones en los ganglios linfáticos en relación con el área de afectación y drenaje es notable entre las clasificaciones de la Sociedad Esofágica Japonesa y la AJCC [117] .

En el cáncer de unión esofagogástrica las estaciones de ganglios linfáticos que se asocian con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos incluyen la paraesofágica, la arteria gástrica izquierda, el tronco celíaco y las estaciones de ganglios linfáticos paracárdiales izquierdos.

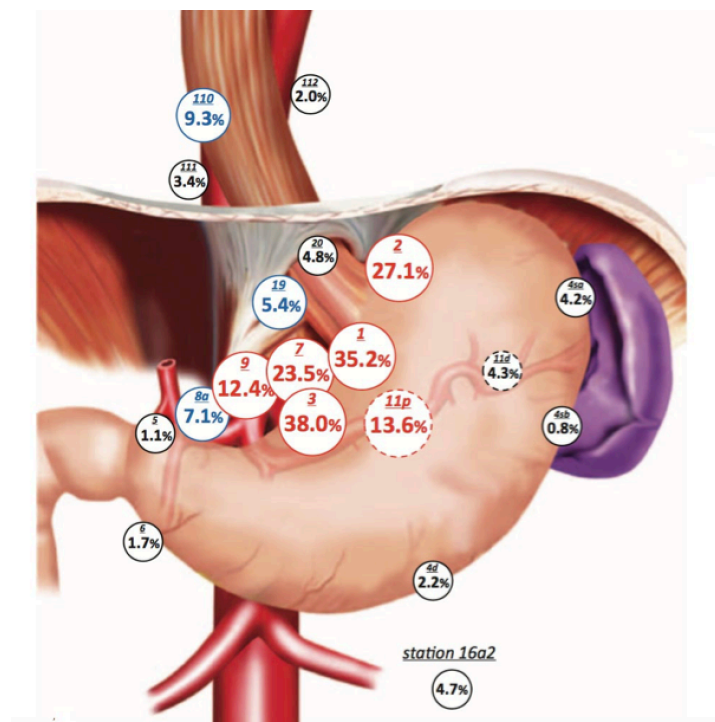


Fig. 21. Diseminación ganglios linfáticos UEG

Tomado de: Kurokawa et al. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. Ann Surg. 2019 Aug 8 [118]

De acuerdo con esta regla, las Sociedades Japonesas [118] para el tratamiento del cáncer recomiendan la disección rutinaria de las estaciones abdominales 1, 2, 3, 7, 9 y 11p en cualquier tumor de UEG. Las estaciones abdominales 8a y 19 son poco recomendadas para la disección. Finalmente, otros ganglios abdominales, incluida la estación paraaórtica 16a2, no se recomiendan para la disección debido a la baja incidencia de metástasis.

Algunos estudios también han informado sobre la aparición de metástasis a saltos entre estaciones ganglionares en pacientes con ADC de esófago, y en menor medida en los pacientes con SCC, con una incidencia de hasta el 60% [119] [120] [110].

Se cree que las metástasis a saltos entre las estaciones ganglionares se produce como consecuencia de la extensa red de vasos linfáticos submucosos, que se extienden longitudinalmente en dirección craneal y caudal y lateralmente, drenando a los ganglios linfáticos y al conducto torácico.

TIPOS DE CLASIFICACIÓN

1.- CANCER DE ESÓFAGO

Hasta la fecha existe una disparidad conceptual entre el American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y la Sociedad Esofágica de Japón para el estadio del CE, en lo que se refiere a los criterios sobre la linfadenectomía [107].

Los criterios del AJCC / UICC para el estadio del CE utilizan el sistema de clasificación TNM (8^a edición) [121]. Mientras que la Sociedad Esofágica de Japón la 11^a edición [6], adopta la linfadenectomía por campos en relación a los grupos ganglionares definidos.

La localización anatómica del tumor, su profundidad y patrón de infiltración y la invasión linfática serán, entre otros, aspectos relevantes que definen el estadio tumoral en los cánceres susceptibles de resección quirúrgica.

Los criterios de estadificación anatómica deben complementarse con una evaluación del riesgo médico, especialmente en pacientes que están programados para terapia multimodal y/o cirugía. En la octava edición de la clasificación TNM en el cáncer de esófago presenta apartados separados para el estadiaje clínico (cTNM), el estadiaje patológico (pTNM) y el estadiaje tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM).

Para el pTNM y el cTNM, se diferencia el tipo de célula histopatológica: adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. Los grupos de estadiaje tras el tratamiento neoadyuvante (ypTNM) son idénticos para ambos tipos de células histopatológicas.

A.- CLASIFICACIÓN DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER

a) Clasificación TNM (8ª edición)

El sistema más utilizado en occidente es el TNM propuesto por la Unión Internacional Contra le Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La clasificación TNM clasifica los tumores en función de categorías, (T) de la extensión del tumor primario, (N) de la afectación de los ganglios regionales y (M) de la presencia de metástasis a distancia, agrupando los casos con pronóstico similar [122].

La clasificación de la AJCC contempla el clínico y el patológico. Una novedad respecto a ediciones anteriores es la incorporación de una nueva categoría, el estadiaje del cáncer de esófago que se han sometido a tratamiento neoadyuvante.

El estadiaje clínico valora la enfermedad antes del tratamiento basándose en la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio, examen endoscópico con los resultados de la biopsia, y las técnicas de imagen como la ecoendoscopia, la TAC o el PET.

El estadiaje patológico se basa en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica obtenida tras la exéresis del esófago y los ganglios linfáticos obtenidos.

Los tumores donde la invasión se limita a la submucosa se clasifican como de tipo superficial, mientras que los tumores en los que la invasión se diagnostica para extenderse a la muscular propia o más allá se clasifican como tipo avanzado.

Categorías de estadificación para el cáncer de esófago y unión esofagogástrica

Categoría	Criterio
T categoría	
TX	No se puede evaluar tumor
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined by the basement membrane
T1	Tumor invade la lamina propia, muscularis mucosae o submucosa
T1a ^a	Tumor invade la lamina propia o la muscularis mucosae
T1b ^a	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscularis propria
T3	Tumor invade la adventitia
T4	Tumor invade estructuras adyacentes
T4a ^a	Tumor invade la pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma, o peritoneo
T4b ^a	Tumor invade otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpo vertebral o traquea
N categoría	
NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales regional
N0	Metastasis regional en 1-2 ganglios linfáticos
N1	Metastasis regional en 3-6 ganglios linfáticos
N2	Metastasis regional en ≥7 ganglios linfáticos
N3	
M categoría	
M0	No metastasis a distancia
M1	Metastasis a distancia
Adenocarcinoma G categoría	
GX	No se puede evaluar diferenciación
G1	Bien diferenciado, con > 95% del tumor compuesto por glándulas bien formadas
G2	Moderadamente diferenciado, con 50% -95% del tumor mostrando formación de glándulas células
G3 ^b	Mal diferenciado, con tumores compuestos por nidos y láminas de células con <50% del tumor que demuestra formación glandular
Carcinoma cel escamosas G categoría	
GX	No se puede evaluar diferenciación
G1	Bien diferenciado, con queratinización prominente con formación de perlas y un componente menor de células basales no queratinizantes, células tumorales dispuestas en láminas y recuentos mitóticos bajos
G2	Moderadamente diferenciado, con características histológicas variables que van desde paraqueratósicas hasta lesiones poco queratinizantes y, en general, ausencia de formación de perlas.
G3 ^c	Mal diferenciado, que consiste predominantemente en células basales que forman nidos grandes y pequeños con necrosis central frecuente y los nidos consisten en láminas o arreglos en forma de pavimento de células tumorales que ocasionalmente están puntuados por pequeñas cantidades de células paraqueratósicas o queratinizantes

Tabla 2. Octava edición de la estadificación según TNM en el cáncer de esófago y unión esofagogástrica.

Tomado de: Rice et al. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. J Thorac Oncol. 2017; 12(1): 36-42 [123]

b) ESTADIAJE EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO

El estadio del tumor esta basado en la clasificación TNM y se define como una agrupación de categorías que refleja un pronóstico.

En la actualidad, la estadificación patológica es relevante para los cánceres en etapa temprana y como un punto de referencia importante para establecer pronósticos y definir la supervivencia.

El estadiaje patológico, indica que la mayoría de los tumores esófagicos son intervenidos en fases avanzadas. Sólo el 20% se sitúan en el estadio I (14%-20%) y en el estadio IIA (14%-27%), el 12% en el estadio IIB (7%-16%), mientras que el 47% estan en el estadio III (40%-54%) [124]. Las supervivencias a los 5 años, que se relacionan con la fase del estadio, se sitúan en el 50%-80% para estadio I, 30%-40% estadio IIA, 10%-30% estadio IIB, y 10%-15% estadio III [70][125].

A pTNM Adenocarcinoma

		N0	N1	N2	N3	M1
Tis		0				
T1a	G1	IA	IIB	IIIA	IVA	IVB
	G2	IB				
	G3	IC				
T1b	G1	IB	IIB	IIIA	IVA	IVB
	G2	IC				
	G3	IIA				
T2	G1	IC	IIIA	IIIB	IVA	IVB
	G2-3	IIA				
T3		IIB	IIIB	IIIB	IVA	IVB
T4a		IIIB	IIIB	IVA	IVA	IVB
T4b		IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

B pTNM Squamous Cell Carcinoma

		N0		N1	N2	N3	M1
		L	U/M				
Tis		0					
T1a	G1	IA	IA	IIB	IIIA	IVA	IVB
	G2-3	IB	IB				
T1b		IB		IIB	IIIA	IVA	IVB
T2	G1	IB	IB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
	G2-3	IIA	IIA				
T3	G1	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IVA	IVB
	G2-3	IIA	IIB				
T4a		IIIB	IIIB	IVA	IVA	IVB	
T4b		IVA	IVA	IVA	IVA	IVB	

Tabla 3 y 4. (A) Grupos de estadio patológico (pTNM): adenocarcinoma. (B) Grupos de estadio patológico (pTNM): carcinoma de células escamosas

Tomado de: Rice et al. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. J Thorac Oncol. 2017; 12(1): 36–42 [123]

2.- CÁNCER EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

En los países occidentales, la clasificación de Siewert para la definición de la unión esofagogástrica fue aprobada en la séptima reunión de consenso de las reuniones de la Sociedad Internacional de Enfermedades del Esófago en 1995 y en el segundo Congreso Internacional del Cáncer Gástrico en Munich 1997. Siewert et al. [126] intentaron establecer un sistema estandarizado de clasificación para los tumores de la unión esofagogástrica según criterios anatómicos topográficos. Los tumores de tipo 1 tienen un epicentro de 1 a 5 cm por encima de la UEG. Los tumores de tipo 2 se definieron por tener un centro de 1 cm por encima a 2 cm por debajo de la UEG. Los tumores de tipo 3 se definieron como centrados de 2 a 5 cm por debajo de la UEG. Por tanto, los tumores de tipo 1 representan un adenocarcinoma de esófago distal. Los tumores de tipo 2 son adenocarcinomas verdaderos del cardias y los tumores de tipo 3 son cánceres gástricos subcardiales.

En la octava edición se revisa de modo que los cánceres de la unión esofagogástrica de no más de 2 cm en el cardias proximal se clasifican como adenocarcinomas del esófago y aquellos con más de 2 cm de afectación del cardias distal se clasifican como cánceres de estómago.

En la clasificación de Nishi, el cáncer de la unión esofagogástrica incluye lesiones con un centro tumoral situado entre 2 cm proximal y distal de la unión esofagogástrica, independientemente de la histopatología. En consecuencia, el cáncer de esófago abdominal está incluido en el cáncer de la unión esofagogástrica [107].

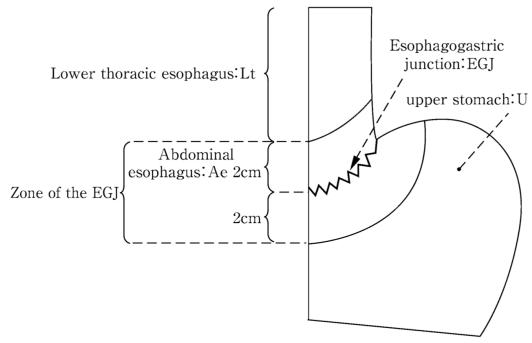


Figura 22. Unión esofagástrica según Nishi

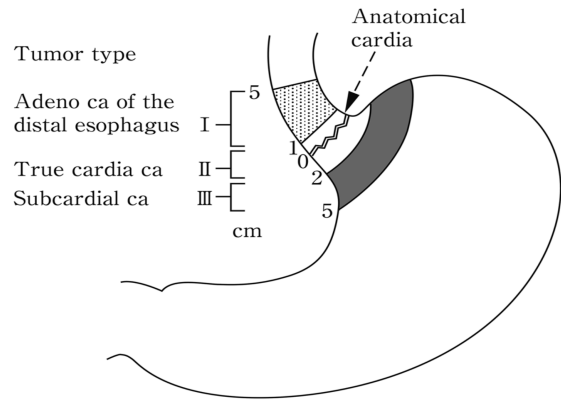


Figura 23. Unión esofagástrica según Siewert

Tomado de: Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III.
 Esophagus (2017) 14:37–65 [127]

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CE

El tratamiento curativo para la mayoría de los pacientes con CE incluye la resección esofágica con linfadenectomía [20].

Cada vez más, la quimiorradioterapia se está convirtiendo en el tratamiento de inducción preferido para los pacientes con cáncer de esófago resecable. El ensayo multicéntrico CROSS muestra mejores beneficios oncológicos a largo plazo para los pacientes tratados con quimiorradioterapia en comparación con la cirugía sola sin ningún aumento en la mortalidad postoperatoria [128].

El objetivo del tratamiento neoadyuvante es reducir el tamaño tumoral, erradicar las micrometástasis y aumentar el índice de resecabilidad. Esta terapia podría facilitar la resección radical (R0). Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento neoadyuvante contribuye al aumento de la resecabilidad del cáncer de esófago [129] [130].

Con respecto a los ganglios linfáticos, las investigaciones que examinan la asociación entre la terapia neoadyuvante y el número de ganglios linfáticos resecados muestran hallazgos contradictorios. La linfadenectomía extensa se ha asociado con una mejor supervivencia en algunos estudios y se ha considerado un factor predictor independiente de supervivencia. En la sexta edición del manual de estadificación del AJCC18 [131], la resección de 15 ganglios linfáticos se utilizó como el mínimo requerido para una estadificación adecuada. Más recientemente, el análisis de Peyre et al. [132] estableció que el beneficio de supervivencia se optimizaba al eliminar el umbral de 23 ganglios. Por tanto, el número de ganglios linfáticos extirpados durante la cirugía se considera un indicador de la calidad de la esofagectomía [132].

Sin embargo, la extensión de la linfadenectomía como factor predictor independiente de la supervivencia ha sido cuestionado por otros estudios, debido a que se asocia con mayores tasas de morbi-mortalidad [133] [134].

En los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica tras quimiorradioterapia neoadyuvante actualmente no se justifica la modificación

de la linfadenectomía quirúrgica en función de la respuesta tumoral al tratamiento, por diferentes razones [135]:

- En el CE localmente avanzado, la esterilización quirúrgica del drenaje del sistema linfático es un principio de tratamiento fundamental.
- Para definir de modo exacto la respuesta tumoral al tratamiento se requiere una valoración postoperatoria, dado que actualmente se carece de una herramienta para su diagnóstico preciso. La linfadenectomía radical sigue siendo valiosa para predecir el pronóstico.
- Finalmente, una linfadenectomía inadecuada puede hacer que se pierdan ganglios positivos y que los pacientes se clasifiquen erróneamente como ypN0.
- Permite mejorar el control locorregional en la resección quirúrgica.

Existen otros factores independientes implicados en la supervivencia, el número de ganglios afectados y la profundidad de la invasión en la pared esofágica [136], el tipo de célula neoplásica [137], la experiencia del cirujano [138] o el número de casos del centro [139].

El uso de la terapia neoadyuvante puede dificultar la evaluación de la linfadenectomía. La terapia neoadyuvante afecta al número de ganglios linfáticos que se obtienen en la cirugía. Puede ser un 25% más bajo después de la quimioterapia y un 32% menor cuando ésta se asocia con radioterapia. Existen ensayos clínicos que sugieren que la terapia neoadyuvante se asoció con una menor probabilidad de obtener más de 15 ganglios lo que sugiere que podría reducir el número de metástasis ganglionares incluso cuando no se produzca una estadificación descendente significativa en el tumor primario [140].

Es posible que la terapia neoadyuvante haga más difícil la detección de los ganglios linfáticos, al reducir el número de ganglios obtenidos, dificultar su exéresis o su identificación en la pieza de anatomía patológica [141].

El número de pacientes con R0 está relacionado con la respuesta del tumor primario a la terapia neoadyuvante. Existe un aumento de tumores resecados

sin afectación de márgenes (R0) en aquellos pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

Los resultados de investigaciones anteriores muestran que la tasa de remisión completa después de la resección R0 tras la quimiorradioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico independiente para mejorar la tasa de supervivencia a largo plazo y disminuir la tasa de recurrencia local del carcinoma de esófago [142].

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

1. ABORDAJES QUIRÚRGICOS

1.1 ESOFAGUECTOMÍA TRANSHIATAL

En 1933, Turner et al. [143] realizó la primera esofaguectomía transhiatal (ETH) exitosa para el carcinoma.

Orringer y Sloan [144] comunicaron en 1978 una serie de 28 pacientes que fueron sometidos a esofaguectomía transhiatal.

Todos los pacientes con enfermedad maligna pueden ser considerados candidatos potenciales para ETH. Los carcinomas del cardias y del estómago proximal también pueden ser resecados mediante este abordaje, evitando la anastomosis intratorácica.

Sus contraindicaciones son la enfermedad metastásica a distancia probada mediante los estudios complementarios y la evidencia de invasión local traqueobronquial en carcinomas localizados en el tercio superior o medio del esófago identificados mediante broncoscopia.

La radioterapia o cirugías previas no contraindican la ETH.

La ETH tiene ventajas potenciales sobre la esofaguectomía transtorácica, incluyendo la disminución significativa de las complicaciones pulmonares y de la mediastinitis al evitar la anastomosis intratorácica [145].

Descripción de la técnica

La esofaguectomía transhiatal requiere una incisión abdominal y otra cervical. En el tiempo abdominal se valora la resecabilidad de la tumoración esofágica y se libera el esófago de sus relaciones mediastínicas. Se confecciona con el estómago una plastia tubular. El tiempo cervical permite acceder a liberar el esófago de sus relaciones traqueales, contribuye a controlar el ascenso de la plastia a través del mediastino posterior y, permite realizar la anastomosis esofagogástrica.

La posición del paciente es en decúbito dorsal con su cabeza suavemente lateralizada a la derecha y el cuello en ligera extensión.

El abordaje abdominal se realiza a través de una laparotomía supraumbilical o subcostal bilateral y en el cuello por una incisión preesternocleidomastoidea izquierda. El esófago abdominal es aislado, se secciona el diafragma y se evalúa la posibilidad de resecabilidad de las lesiones intratorácicas, la infiltración tumoral a lo largo de la pared del esófago así como el compromiso de las pleuras mediastínicas y del tejido periaórtico. La mano del cirujano introducida en el espacio retrocardíaco aísla de las estructuras vecinas la mayor longitud del esófago y la disección desde el abdomen finaliza cuando el esófago ha sido totalmente liberado hasta la carina [146].

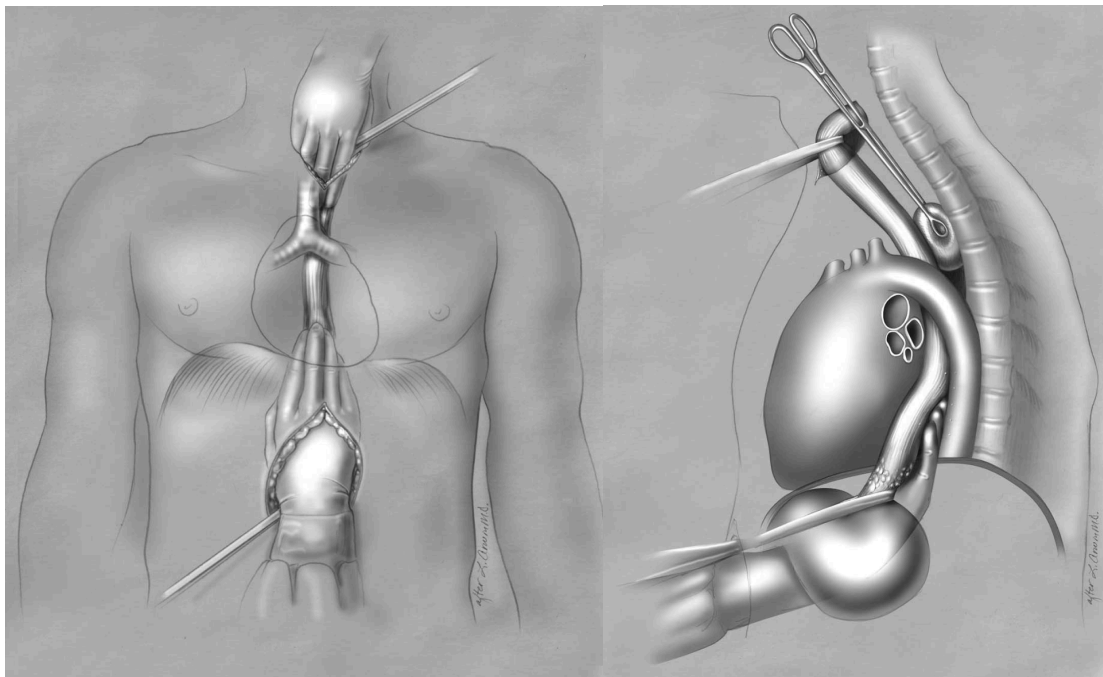


Figura 24. (A) Se utiliza un movimiento de inclinación hacia abajo para liberar los accesos periesofágicos laterales. (B) Movilización esofágica de la fascia prevertebral.

Tomado de: M.B. Orringer. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005;10 (1): 63–83. [146]

Para la cervicotomía, se accede al esófago y se inicia su separación de la pared posterior de la tráquea. La liberación completa del órgano da por finalizado este tiempo.

La reconstrucción digestiva se realiza preferentemente mediante la confección de una gastroplastia tubular, o una coloplastia cuando el estómago no puede utilizarse por una lesión previa, que se asciende hasta la región cervical para realizar la anastomosis, manual o mecánica, a través del mediastino posterior o el espacio retroesternal.

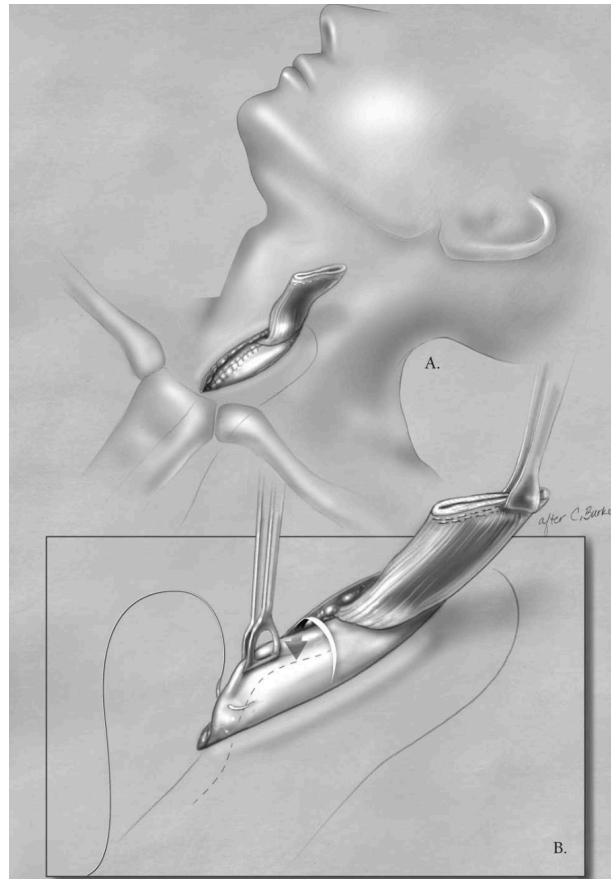


Figura 25. Plastia gástrica ascendida previa a la anastomosis esofagogástrica McKeown

Tomado de: M.B. Orringer. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005;10 (1): 63–83. [146]

1.2 ESOFAGUECTOMÍA TRANSTORÁCICA

La esofaguectomía transtorácica (ETT) se realiza habitualmente mediante laparotomía seguida de toracotomía derecha y anastomosis intratorácica (procedimiento de Ivor Lewis). Es el procedimiento estándar contra el cual se miden todas las otras técnicas [147].

La ventaja teórica del abordaje transtorácico es que la operación oncológica es más extensa como resultado de la visualización directa y la exposición del esófago torácico, lo que permite un margen radial más amplio alrededor del tumor y una disección de los ganglios linfáticos más completa. Sin embargo, los efectos combinados de una incisión abdominal y torácica pueden comprometer la función cardiorrespiratoria, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca coexistente. La otra desventaja es que una fuga anastomótica intratorácica puede conducir a consecuencias catastróficas, incluyendo mediastinitis, sepsis y muerte.

La modificación de McKeown, con tres incisiones del procedimiento, realizando la anastomosis a nivel cervical, elimina efectivamente el potencial de complicaciones asociadas con una anastomosis esofagogástrica intratorácica [148].

Descripción de la técnica

La ETT de Ivor Lewis comienza por el tiempo abdominal mediante una laparotomía media. El lóbulo izquierdo del hígado se moviliza y se retrae lateralmente y el estómago se moviliza mediante la sección de la arteria gástrica izquierda y se incluye una linfadenectomía abdominal superior. Conservando los vasos gastroepiploicos se confecciona la gastroplastia tubular, mediante el grapado lineal mecánico sucesivo paralelo a la curva mayor.

El duodeno se moviliza completamente mediante una maniobra de Kocher y se realiza un drenaje pilórico para disminuir la estasis gástrica y minimizar la broncoaspiración [149] [150]. El pilar diafragmático derecho se divide con

electrocauterio para permitir el acceso al mediastino evitando la posible compresión sobre la plastia gástrica.

La colocación de una yeyunostomía de alimentación se realiza previo al cierre de la laparotomía para continuar el procedimiento con el tiempo torácico. La toracotomía lateral derecha con preservación del músculo se realiza entonces a través del quinto espacio intercostal. Tras la incisión de la pleura mediastínica que recubre el esófago, se divide la vena ácigos, lo que permite la movilización del esófago intratorácico con la resección en bloque del tejido periesofágico circundante y la linfadenectomía mediastínica.

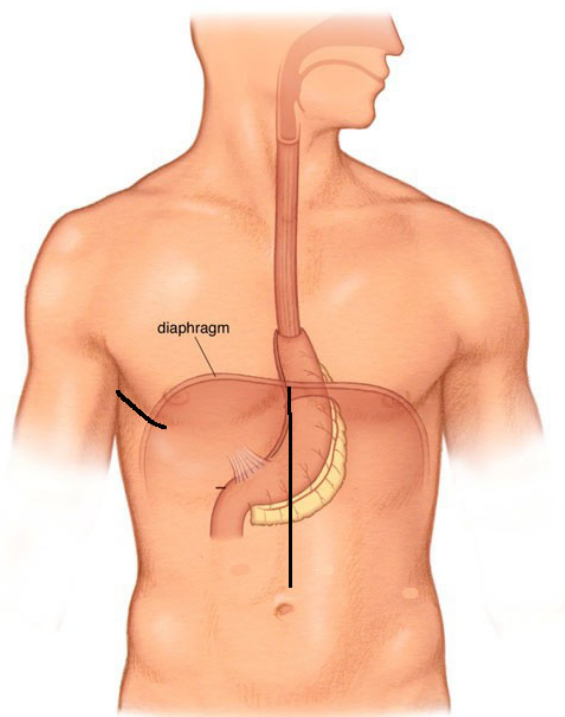


Figura 26. Esofaguetomía. Anastomosis Ivor-Lewis

Tomado de: Sugarbaker DJ et al., editors. *Adult chest surgery*. McGraw-Hill, New York City (2009) ISBN 978-0-07-143414-0 1,264 pp illustrated. Reviewed by Ferguson MK. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1005

En el mediastino subaórtico, esta movilización debe ser suficiente para permitir la sección del esófago a 6 cm por encima del tumor en caso de carcinoma epidermoide y a 8 cm en caso de adenocarcinoma. En la práctica, hay que

seccionar el esófago por encima del cayado de la ácidos para limitar el riesgo de reflujo gastroesofágico postoperatorio.

Después de la división del esófago proximal en el tórax, se asciende la plastia gástrica y finalmente se confecciona la anastomosis esofagogástrica.

Las ventajas potenciales del enfoque de Ivor Lewis incluyen tasas más bajas de estenosis, fugas y broncoaspiración [151].

El procedimiento de McKeown [148] es un abordaje alternativo mediante la realización de una tercera incisión. La toracotomía derecha es la etapa inicial del procedimiento, seguida del reposicionamiento del paciente en decúbito supino para realizar una incisión abdominal y seguidamente una incisión cervical izquierda, para confeccionar una anastomosis esofagogástrica cervical.

En comparación con el abordaje Ivor Lewis, las ventajas potenciales del procedimiento de McKeown incluyen menor posibilidad de recurrencia local, una anastomosis cervical que, ante una dehiscencia o fístula, no da lugar a una mediastinitis.

1.3 ESOFAGUECTOMÍA MINIMAMENTE INVASIVA

La esofaguectomía mínimamente invasiva (EMI) fue descrita inicialmente para el abordaje transhiatal laparoscópico completo, introducido por primera vez en 1995 por DePaula et al. [152] y posteriormente por Swanstrom et al. en 1997 [153].

Luketich et al. [154] describe el abordaje toracoscópico en decúbito lateral y Palanivelu et al. [155] describió la movilización del esófago en posición de decúbito prono.

Descripción de la técnica

El abordaje mínimamente invasivo incluye el tiempo abdominal y el tiempo torácico.

Inicialmente se realiza una laparoscopia exploradora para descartar carcinomatosis peritoneal.

A continuación y con el paciente en posición de decúbito prono se realiza la esofaguectomía mediante videoendoscopia. El cirujano y el ayudante se colocan en el lado derecho del paciente con el monitor de vídeo situado justo enfrente. Con una óptica de 30 y 10 mm de diámetro se avanza a través del puerto situado en el quinto espacio intercostal con la punta de la escápula como referencia.

Mediante electrocoagulación se libera el ligamento triangular de la base del pulmón y se expone el esófago gracias a la sección longitudinal de pleura parietal posterior por encima del diafragma hasta la vena ácigos que se secciona para facilitar el acceso al esófago torácico.

El esófago se moviliza circunferencialmente desde el hiato esofágico hasta la entrada cervico-torácica.

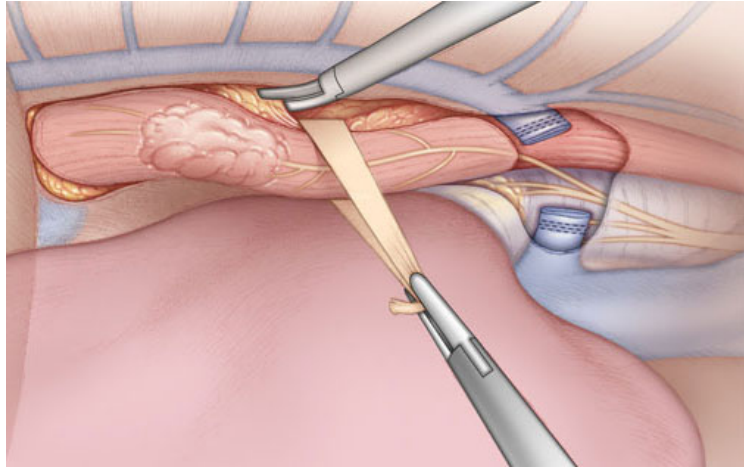


Figura 27. Esofaguectomía mínimamente invasiva

Tomado de: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, editors. *Adult chest surgery*. McGraw-Hill, New York City (2009) ISBN 978-0-07-143414-0 1,264 pp illustrated.
Reviewed by Ferguson MK. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1005

Los ganglios linfáticos paraesofágicos, los ganglios subcarinales y los ganglios paratraqueales derechos a lo largo del nervio laríngeo recurrente se incluyen rutinariamente en la pieza de resección junto con el conducto torácico.

El arco de la vena ácigos se aísla y se divide mediante una grapadora endoscópica para continuar la liberación del esófago a nivel proximal y exponer sus relaciones con la membrana traqueal.

Tras la movilización esofágica, el paciente se coloca en decúbito supino para realizar el abordaje abdominal. Este abordaje puede ser laparoscópico (cirugía mínimamente invasiva) o laparotómico (cirugía híbrida) dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico.

La etapa laparoscópica del procedimiento requiere cinco puertos abdominales colocados en la mitad superior de la pared abdominal. La disección comienza a lo largo de la curvatura mayor del estómago con la preservación de la arteria gastroepiploica derecha. A nivel de la curvatura menor se disecan los ganglios linfáticos celíacos y se secciona la arteria gástrica izquierda en su origen mediante una grapadora lineal mecánica. La plastia tubular gástrica se crea mediante múltiples disparos de grapadora endoscópica lineal mecánica, comenzando en la curvatura menor a nivel de la incisura angularis y

extendiéndose hasta el fundus del estómago para completar la plastia gástrica.

Cuando el abordaje es híbrido la disección y la confección de la plastia gástrica mantiene los mismos criterios técnicos.

A continuación, en nuestra serie utilizamos un procedimiento de McKeown. Se realiza una incisión cervical izquierda sobre el músculo esternocleidomastoideo para liberar el esófago de las estructuras de vecindad. La anastomosis esofagogástrica se confecciona a nivel cervical indistintamente mecánica o manual biplano dependiendo de las características de cada paciente.

2. MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE RESECCIÓN

El examen histológico de los márgenes de resección quirúrgicos es un procedimiento estándar para determinar la radicalidad (denominada R) de la resección. Las características histológicas, la profundidad de la invasión tumoral, la afectación ganglionar y los márgenes de resección proximal y distal, son factores de riesgo aceptados para la supervivencia y recidiva tumoral de los pacientes [156], mientras que el papel de los márgenes de resección circunferencial (MRC) en el CE sigue siendo controvertido [157].

La definición de un MRC positivo y un MRC negativo difiere entre el Royal College of Pathologists (RCP) y el College of American Pathologists (CAP), (Fig. 18). El RCP define un MRC positivo como un tumor a 1 mm o menos del margen de resección [158], mientras que el CAP solo considera la aparición de tumor en los márgenes de resección como MRC positiva [159].

El conjunto actual de datos del MRC positivo indica un margen circunferencial que es inferior o igual a un 1 mm del margen quirúrgico. Saha y Dehn [160] informaron los MRC positivos como el criterio pronóstico más importante en su análisis multivariante.

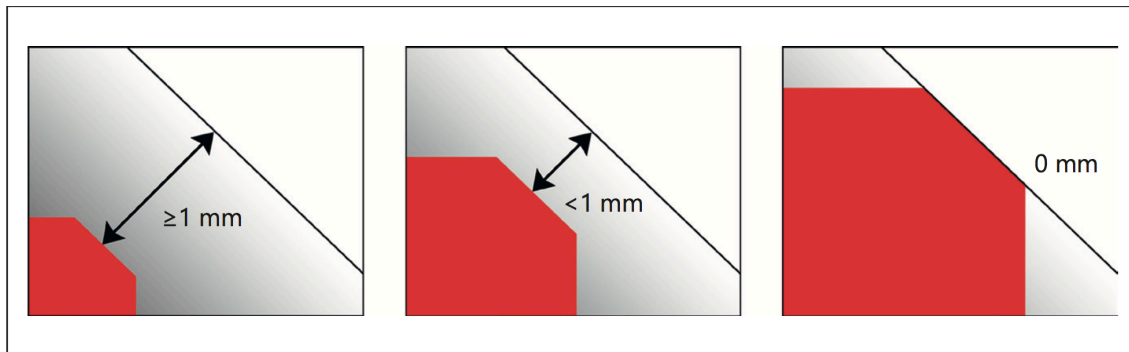


Figura 28. Definiciones del CRM según el Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP) y el Colegio Real de Patólogos (RCP). R0, margen libre de tumor microscópico, CRM negativo; R1, afectación tumoral microscópica del margen, CRM positivo.

Tomado de:

Karl-Frederick Karstens, Jakob R. Izbicki, Matthias Reeh. Does the Margin Matter in Esophageal Cancer?. Dig Surg 2018; 35:196–203 [161]

Cuando se comparan los resultados quirúrgicos de diferentes ensayos clínicos mediante la estadificación TNM, esta diferente clasificación anatomopatológica del MRC y de la R introduce un factor de confusión cuando se analiza la recidiva y la supervivencia [162] [163].

A pesar del esfuerzo para realizar la resección en bloque del tumor, la posición anatómica del cáncer de esófago a menudo dificulta la extirpación con amplios márgenes de resección circunferencial (MRC), por lo que puede provocar una resección tumoral incompleta. Es crucial que los márgenes de resección estén microscópicamente libres de tumor (R0) para evitar recurrencias locales y evitar, en consecuencia, una supervivencia deficiente [145].

El concepto de esofagectomía en bloque surge de la teoría de que los tumores malignos deben resecarse con una cobertura completa de tejidos normales circundantes [146]. Las fibras musculares longitudinales esofágicas inferiores surgen e insertan en parte de las capas fibrosas subpleurales y pericárdicas, por lo que estas estructuras deben considerarse como la serosa del esófago a semejanza de la capa serosa habitual que puede identificarse fácilmente para el resto del tracto gastrointestinal. La resección en bloque propuesta por Logan y posteriormente por Skinner et al. [164], aborda principalmente el margen lateral del tumor, con su linfadenectomía asociada

como subproducto e implica la resección del esófago torácico con el cilindro fascial que incluye el tumor primario y el pericardio, conducto torácico, vena ácigos, vasos intercostales y pleura bilateral. Este tipo de resección es menos adecuada para los cánceres esofágicos del tercio superior y medio debido a su proximidad a la tráquea y los bronquios. Por lo tanto, esta resección en bloque es más aplicable para pacientes con adenocarcinomas del esófago inferior. La enfermedad mediastínica, por el contrario, es un modo común de recurrencia después de las resecciones transhiatales sin linfadenectomía formal. La resección en bloque se mostró en el análisis multivariado como un buen factor de pronóstico independiente [165].

3. TIPOS DE LINFADENECTOMÍA

En base a los patrones de diseminación linfática conocidos y a las diferentes clasificaciones [162] [163] se proponen distintas linfadenectomías.

Cuando se realiza la inyección endoscópica preoperatoria de Tecnecio 99m coloide en la pared esofágica, se puede detectar la radiactividad en los ganglios linfáticos. El flujo linfático de los tercios superior y medio del esófago drena principalmente hacia el cuello y el mediastino superior y desde el tercio inferior drena principalmente hacia el abdomen. Los linfáticos del esófago torácico, por lo tanto, pueden drenar a los tres campos, pero generalmente hay un área predominante de drenaje, dependiendo de la ubicación del tumor. Por ello el tipo de acceso quirúrgico es determinante para definir la capacidad de realizar una linfadenectomía extensa en el área de drenaje correspondiente [157].

En la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional para las Enfermedades del Esófago (ISDE) [121], celebrada en Munich en 1994, los tipos de linfadenectomía se clasificaron como linfadenectomía estándar, extendida, total o de tres campos.

Los grupos japoneses defienden la linfadenectomía extensa para reducir la tasa de recurrencias y prolongar la supervivencia. Los grupos americanos y europeos alegan que los beneficios de la disección ganglionar no han sido

probados y que la linfadenectomía puede aumentar la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

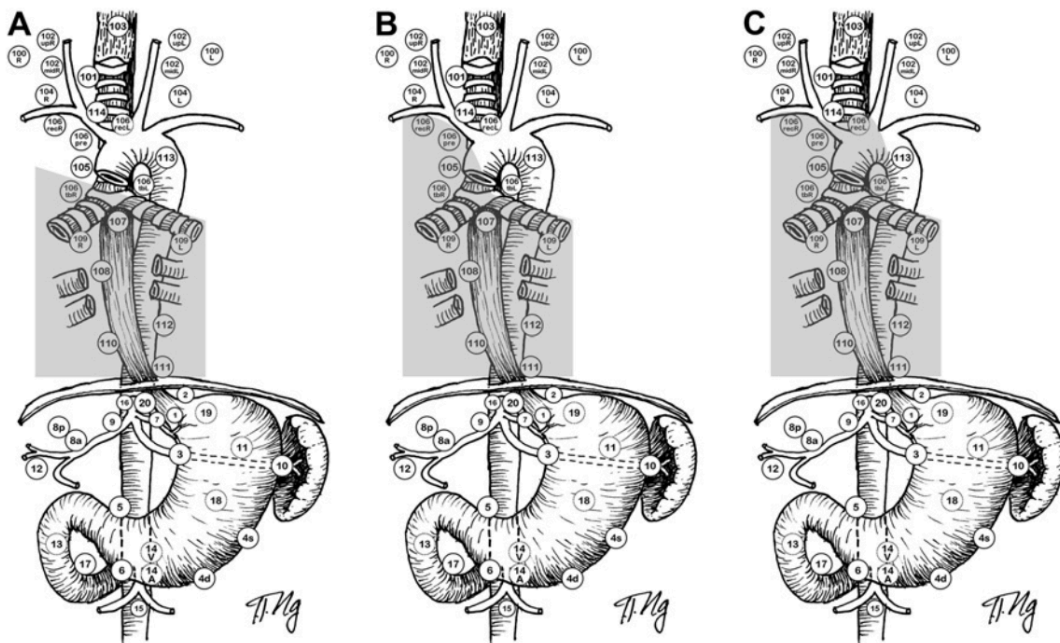


Figura 29. Extensión de la linfadenectomía mediastínica

- (A) Linfadenectomía mediastínica estándar: extirpación de los ganglios paraesofágicos, los ganglios subcarinales y los ganglios bronquiales derecho e izquierdo por debajo de la bifurcación traqueal. (B) Linfadenectomía mediastínica extendida: linfadenectomía estándar junto a los ganglios apicales derechos, los ganglios nerviosos recurrentes derechos y los ganglios paratraqueales derechos. (C) La linfadenectomía mediastínica total incluye una linfadenectomía mediastínica extendida más los ganglios laríngeos y paratraqueales recurrentes izquierdos.

Tomado de: Law et al. Lymph Node Dissection in Surgical Treatment of Esophageal Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 115–131 [166]

El abordaje transhiatal claramente no es adecuado para tumores esofágicos resecables avanzados del tercio medio o superior, o en pacientes que tienen tumores estrechamente relacionados con el árbol traqueobronquial dado que la linfadenectomía de los nodos linfáticos subaórticos y paratraqueales, no es posible.

La ventaja potencial de un abordaje transtorácico frente al transhiatal es su capacidad para permitir una linfadenectomía completa del mediastino bajo visión directa.

El advenimiento de la cirugía mínimamente invasiva permite reemplazar la toracotomía o laparotomía consiguiendo una disección ganglionar tan completa como la obtenida por el abordaje de toracotomía abierta [167].

MORBILIDAD de la ESOFAGUECTOMÍA RELACIONADA CON EL TIPO DE ABORDAJE

La esofaguectomía con linfadenectomía mediante abordaje por toracotomía derecha o por laparotomía ha sido el tratamiento clásico en los pacientes con cáncer de esófago resecable. Sin embargo, estas intervenciones presentan un alto riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.

Con el fin de disminuir la morbilidad postoperatoria y aumentar la calidad de vida postoperatoria se introdujeron en la década de los noventa técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas mediante toracoscopia y laparoscopia.

Morbilidad en la esofaguectomía abierta (transhiatal y transtorácica).

Las complicaciones quirúrgicas están relacionadas con la experiencia de los grupos quirúrgicos y con el volumen de actividad de los hospitales [168].

El grupo de Michigan [169] publicó su serie de 583 pacientes en 1993 con esofaguectomías transhiatales, informando complicaciones cardíacas (16%), fuga anastomótica (12%), complicaciones pulmonares (12%), lesión del nervio recurrente del nervio laríngeo (9%) y hemorragia (3%). La tasa de mortalidad fue del 6,7%.

La serie publicada por el mismo grupo en 1999 [164] con 1085 pacientes tratados con esofaguectomías transhiatales, en 800 pacientes (73,7%) debida a un CE: 225 pacientes con carcinoma de células escamosas (28%) y 555 pacientes con adenocarcinomas (69%). Las complicaciones totales fueron menores e incluyeron: lesión de la tráquea membranosa (0,05%), lesión del nervio recurrente laríngeo (<1%), lesión del conducto torácico (<1%), y complicación respiratoria (2%). La fuga anastomótica cervical ocurrió en el 13%, siendo la complicación más frecuente. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 4%.

Mathisen et al. [170] publicó la morbilidad en la esofaguectomía transtorácica indicando las complicaciones pulmonares mayores (12,5%) como las más

frecuentes en este abordaje, describiendo también complicaciones cardíacas (6,7%) y lesiones recurrenciales (1,9%).

Tradicionalmente se ha debatido que la esofagectomía transtorácica presenta mayor morbilidad y la mortalidad en comparación con la esofagectomía transhiatal [171] [172].

Sin embargo, al comparar las dos técnicas existen autores, como Rindari et al. [173] que publicaron un ensayo prospectivo aleatorizado comparando la esofagectomía transhiatal con la transtorácica con más de 2.000 pacientes en cada grupo. Tras el comparativo realizado entre la esofagectomía transhiatal frente a la transtorácica, describen las siguientes complicaciones, respectivamente:

- a) complicaciones respiratorias (24% frente a 25%),
- b) cardiovasculares (12,4% frente a 10,5%),
- c) infección de la herida (8,8% frente a 6,2%),
- d) quilotórax (2,1% frente a 3,4%),
- e) mayor incidencia de fuga anastomótica (16% vs 10%),
- f) estenosis anastomóticas (28% vs 16%) y g) lesión del nervio laríngeo recurrente (11,2% vs 4,8%).

Concluyen que no encuentran diferencias significativas en las tasas de morbimortalidad o supervivencia entre ambos abordajes.

Connors et al. [174], en otro estudio comparativo entre el abordaje transtorácico y el transhiatal, después de analizar 17.395 esofagectomías, informó tasas de morbilidad general similares en las esofagectomías transtorácicas (53,5%) y transhiatales (49,3%). La mortalidad fue del 8,91% en esofagectomías transtorácicas frente al 8,47% en las esofagectomías transhiatales, en ambas técnicas sin obtener significación estadística.

Connors et al. atribuyen la ausencia de significación estadística en la morbimortalidad entre estos abordajes, a que las intervenciones fueron realizadas en centros hospitalarios con gran volumen quirúrgico.

Morbilidad en la esofagectomía mínimamente invasiva

La esofagectomía mínimamente invasiva (EMI) para el cáncer evita la toracotomía y la laparotomía, y permite disminuir la agresión quirúrgica relacionada con los abordajes abiertos con el mismo valor oncológico. Esto implica una reducción de la morbilidad postoperatoria, un acortamiento del tiempo de recuperación y un aumento de la calidad de vida. La evidencia de los beneficios a corto plazo de la cirugía mínimamente invasiva sobre los procedimientos abiertos con resultados oncológicos similares se está acumulando. Menos complicaciones perioperatorias, una estancia hospitalaria más corta y una recuperación postoperatoria más rápida parecen ser las principales ventajas.

La EMI implica una toracoscopia derecha y laparoscopia, ya sea con una anastomosis cervical o intratorácica. La fase torácica de este procedimiento se puede realizar a través de un abordaje torácico lateral derecho con un bloqueo pulmonar derecho mediante intubación selectiva o con un abordaje en decúbito prono sin bloqueo pulmonar selectivo. Este enfoque en decúbito prono con un colapso pulmonar parcial, dará como resultado un menor porcentaje de complicaciones pulmonares [149] [140].

Biere et al. [175] demostraron en un ensayo controlado aleatorizado donde comparó la esofagectomía mínimamente invasiva por toracoscopia en decúbito prono con la toracotomía posterolateral estándar que, la esofagectomía mínimamente invasiva era segura, con los beneficios asociados a las técnicas mínimamente invasivas, presentando menos complicaciones pulmonares postoperatorias, una estancia hospitalaria más corta y una mejor calidad de vida a corto plazo. Estos resultados fueron respaldados por Luketich et al. [176] que presentó su ensayo aleatorio multicéntrico proporcionando un evidencia de nivel 1 para la cirugía del cáncer gastroesofágico. En su caso, los efectos adversos según la clasificación de Clavien-Dindo (\geq grado 3) incluyeron fuga anastomótica (8,6%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (5,7%), neumonitis (3,8%) y fibrilación auricular (2,9%). La mortalidad perioperatoria en todos los pacientes registrados elegibles para el análisis primario fue del 2,9%.

RECURRENCIA DEL CÁNCER RELACIONADA CON EL TIPO DE ABORDAJE

En pacientes con factores de riesgo de recurrencia, el objetivo debe ser detectarla lo antes posible y comenzar el tratamiento adecuado sin más demora para inhibir el progreso del crecimiento tumoral adicional.

Se necesitan estudios clínicos prospectivos para demostrar que la detección precoz de la recidiva tumoral posoperatoria podría conducir a una mejor supervivencia.

La mayor parte de las series publicadas en Europa (Gran Bretaña, Holanda, Francia o España) o en Asia (Japón o China) [177] [178] informan que la recurrencia, sea locorregional y/o metástasis a distancia, sigue siendo alta para el cáncer de esófago, tras una cirugía con intención curativa mediante una esofagectomía abierta. Según Rodríguez-Camacho et al. [179] es superior al 50%, dato que coincide con por otras series publicadas como la de Mariette et al. [180].

La tasa de recurrencia a 5 años fue del 58% según Thomson et al. [181] comparando la esofagectomía abierta con la toracoscópica, indicando que ambos grupos tenían tasas de recurrencia comparables .

La mayoría de las recidivas se detectan durante los 2 primeros años de seguimiento y esta recidiva es cronológicamente similar en ambos subtipos histológicos SCC y ADC [182] [183].

Sin embargo, el comportamiento de la recurrencia está relacionado con el tipo histológico [184] [185]. Los pacientes con ADC presentan una incidencia significativamente mayor de recurrencias a distancia, mientras que los pacientes con SCC muestran una mayor incidencia de recurrencia locorregional.

Los factores de riesgo implicados en la recurrencia más habituales son:

- 1.- La presencia de ganglios linfáticos con afectación metastásica (N) tras el tratamiento multimodal [186] y el grado de invasión tumoral (T) con el correspondiente estadio tumoral avanzado [187];
- 2.- La invasión vascular y/o linfática [188] [189];

3.- Las complicaciones postoperatorias (\geq grado 3b según la clasificación de Clavien-Dindo) con el mantenimiento del proceso inflamatorio y las implicaciones inmunológicas asociadas [190] [191];

4.- Respecto a la diferenciación tumoral, la pobre diferenciación del tumor se ha relacionado con la recurrencia precoz, especialmente en la esofagectomía por SCC [192];

5.- El grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante (G). Este hallazgo como apunta Lindenmann et al. [193], puede explicarse por varios supuestos:

- a. En primer lugar los pacientes con quimiorradioterapia neoadyuvante presentaban un estadio tumoral avanzado por aumento del estadio T o por afectación de los nodos linfáticos locorregionales.
- b. En segundo supuesto, pueden existir cánceres localmente avanzados en los que no siempre es posible lograr márgenes de resección libres de tumor.
- c. En tercer lugar, la clasificación de regresión tumoral determinada tras la neoadyuvancia mostró tasas de respuesta más bajas de lo esperado antes de la operación [194]. Los pacientes con una respuesta parcial o sin respuesta a la terapia neoadyuvante tienen 1,97 y 2,23 veces más probabilidades de desarrollar recurrencia del tumor en comparación con los pacientes con respuesta completa [195] [139].

Recurrencia en la esofagectomía abierta (transhiatal y transtorácica).

Hulscher et al. [196] publican un estudio retrospectivo sobre la recurrencia en 137 pacientes tras 149 esofagectomías transhiatales por carcinoma de esófago medio o distal, o de unión esofagogástrica. El intervalo medio entre la intervención y la recurrencia fue de 11 meses (con un rango de 1,4 a 62,5 meses), sin diferencias significativas en el intervalo de la recurrencia locorregional o sistémica, según el grupo histológico.

De los 137 pacientes, 72 pacientes desarrollaron enfermedad recurrente (52,6%). Treinta y dos pacientes desarrollaron recurrencia locorregional

(23,4%). 21 pacientes desarrollaron recurrencia sistémica (15,3%) y 19 pacientes tuvieron una recurrencia locorregional y a distancia (13,9%).

Los sitios más frecuentes de recurrencia a distancia se localizaron en el hígado (37,5%), el hueso (25%) y el pulmón (17,5%). En el análisis multivariado la recurrencia se relacionó con el número ganglios linfáticos positivos, analizados en el postoperatorio ($p < 0,001$) y en la radicalidad de la operación ($p < 0,001$).

Dado que en su serie Hulscher et al. [169] observó que el 40% de los pacientes desarrollaron recurrencia locorregional, planteó un potencial beneficio de un procedimiento más radical a pesar de la morbimortalidad asociada.

En este sentido se observa la publicación de Swanson et al. [197], que informan de una recurrencia locorregional del 5,6% (14 de 250 de los pacientes) en el abordaje transtorácico. En una serie en la que además, el 81% de los casos recibió quimioterapia neoadyuvante. Siendo la localización de la recurrencia a nivel de la anastomosis esofagogástrica en 6 casos (en 4 pacientes de estos se había notificado la afectación positiva para los márgenes de resección), locorregional en 6 pacientes y a nivel peritoneal, en el tronco celíaco, en 2 casos. Dado el tratamiento multimodal de la serie, concluyó que en los pacientes cuyos tumores obtenían una respuesta completa después de la terapia de inducción, con una mayor supervivencia superior.

Lerut et al. [198] sobre una serie de 192 pacientes en los que se practicó esofagectomía abierta en tres campos informó que 9 pacientes (5,2%) presentaron recurrencia locorregionales (5,2%). Los pacientes con adenocarcinoma (23%) y los pacientes con SCC (25%) presentaron ganglios cervicales positivos que dieron lugar a un cambio en el estadiaje del pTNM, específicamente relacionado con el afectación imprevista de los ganglios linfáticos cervicales en el 12%. Concluyeron que la esofagectomía con linfadenectomía de 3 campos puede objetivar una afectación imprevista de los nodos linfáticos cervicales independientemente del tipo y la ubicación del tumor que provocaría un cambio de estadiaje final.

Recurrencia en la esofagectomía mínimamente invasiva.

El artículo de Fei et al. [199] apunta a que la ubicación de la recurrencia y el intervalo libre de enfermedad no difieren en su grupo de pacientes con esofagectomía mínimamente invasiva al compararlo con los que fueron intervenidos por abordaje abierto. La recurrencia la relaciona por tanto, con el estado patológico del tumor (categoría T y N), más que con el tipo de abordaje. Afirmaron que ante un mismo estadio TNM, resección R0 y número de ganglios linfáticos extirpados las técnicas toracoscópicas y laparoscópicas combinadas podrían eliminar una mayor cantidad de tejido que pudiera albergar micrometástasis.

Thomson et al. [181] informan en el mismo sentido obteniendo tasas de recurrencia a 5 años en la esofagectomía mínimamente invasiva del 60% sin un aumento de la recurrencia locorregional, informando que la elección del abordaje no influye en este tipo de recurrencia que si se ve influida por la presencia de un margen circunferencial afecto.

Múltiples grupos [200] [201] han comunicado que el número de ganglios obtenidos en el abordaje mínimamente invasivo es similar a los obtenidos en cirugía abierta sin encontrar significación estadística en el porcentaje de la recurrencia ni en su tipo, locorregional o a distancia.

SUPERVIVENCIA TRAS LA ESOFAGUECTOMÍA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO SEGÚN EL ABORDAJE QUIRÚRGICO

El pronóstico del cáncer de esófago sigue estando lejos de ser satisfactorio, con una tasa de supervivencia general a 5 años del 5 a 20% [202].

Los resultados iniciales del metaanálisis del estudio CROSS [203] para el cáncer de esófago que comparó la quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía versus cirugía sola en pacientes con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de esófago o unión esofagogástrica mostraron un aumento significativo en la supervivencia general a favor del grupo de quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía. Esta mayor supervivencia se mantiene actualmente después del seguimiento a medio plazo de los pacientes que participaron en el metaanálisis CROSS como informan Shapiro et al. [204].

Hulscher et al. [145] realizó un estudio comparativo anterior al tratamiento multimodal en el tratamiento del cáncer de esófago mediante esofaguectomía abierta, transtorácica y transhiatal, en pacientes que tenían estadios TNM similares. Las curvas para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron similares al principio de la cirugía, pero divergieron, sin significación estadística, después de tres años, con una diferencia a favor de la esofaguectomía transtorácica.

Afirmó que la radicalidad de la cirugía fue similar en los dos grupos, reflejando la posibilidad de lograr un adecuado control local de la enfermedad mediante resección transhiatal, aunque en el grupo transtorácico hubo significación en el grupo de ganglios linfáticos extirpados.

Este aumento del número de ganglios resecado mejoró el estadiaje del tumor al incluir ganglios linfáticos positivos inesperados en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes, después de la linfadenectomía en bloque extendida, como se ha demostrado en la gastrectomía por cáncer gástrico [205].

La mayoría de artículos revisados convergen en que el estadio tumoral es uno de los factores más importantes de la supervivencia global [206] [207] [208] [209].

Supervivencia de la esofagectomía abierta (transhiatal y transtorácica).

En el estudio de Orringer et al. [146] sobre 49 pacientes con cáncer de esófago que recibieron quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, a los que se practicó esofagectomía transhiatal sin toracotomía, se informaron tasas de supervivencia con respuesta completa (T0N0) demostrada en el estudio anatomopatológico del 86% a los 2 años y del 48% a los 5 años.

A pesar de ello, la esofagectomía transtorácica extensa en bloque generalmente se considera más eficiente y superior a la esofagectomía transhiatal respecto a la tasa de supervivencia [210]. Los estudios comparativos apoyan la resección transtorácica en bloque como un procedimiento superior a las resecciones transhiatales para todas las etapas de la enfermedad, incluidos los tumores avanzados con metástasis limitadas en los ganglios linfáticos [6] [211].

Existe por tanto una controversia, en este sentido, sobre los resultados oncológicos superiores en la ETT frente a la ETH. Después de numerosos ensayos que han abordado este problema, ninguno de los enfoques ha demostrado ser superior al otro y los resultados oncológicos parecen ser similares en ambos procedimientos [212].

Supervivencia de la esofagectomía mínimamente invasiva

Algunos metaanálisis demuestran una tendencia a la reducción de la mortalidad para la EMI en comparación con las esofagectomías por vía abierta convencional [150]. Probablemente esta disminución de la mortalidad está relacionada con la disminución de las complicaciones respiratorias severas en la EMI frente a las asociadas a la esofagectomía abierta [132].

Comparativamente la esofagectomía transtorácica y los abordajes asistidos por toracoscopia, presentan supervivencias comparables etapa por etapa. Los grupos que realizaron una disección más extensa en cirugía abierta informaron una mejor supervivencia y mejores resultados a los 3 años [213] [214] [215].

Los resultados del ensayo TIME [216] demostraron tasas de supervivencia global a 3 años en la esofagectomía abierta frente a la esofagectomía mínimamente invasiva del 40,4% y 50,5%, respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. El ensayo TIME también informó tasas de supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 35,9% y 40,2% en la esofagectomía abierta y la esofagectomía mínimamente invasiva, respectivamente.

Biere et al. [175] en un estudio aleatorizado comparando esofagectomía abierta transtorácica con anastomosis Ivor Lewis y esofagectomía mínimamente invasiva con anastomosis según Mckeon informó tasas de supervivencia global a 3 años del 55% y el 39%, respectivamente, y a 5 años del 67% y 60%, respectivamente.

El metaanálisis de Gottlieb-Vedi et al. [217] con 14.592 pacientes informó que las tasa de mortalidad específica, sin obtener significación estadística, a 3 años en la esofagectomía mínimamente invasiva fue del 17% frente al 16% en la esofagectomía abierta.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Según lo expuesto, dada la importancia de la linfadenectomía de la cirugía en el pronóstico del cáncer de esófago, nos planteamos como hipótesis si en nuestro medio, la esofaguectomía mínimamente invasiva, permite una linfadenectomía más extensa frente a la obtenida por los abordajes abiertos (esofaguectomía transtorácica y esofaguectomía transhiatal). Si es así, valorar su posible impacto sobre la morbilidad, la recidiva y la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.

1.- Comparar la extensión de la linfadenectomía oncológica mediante la cuantificación del número de ganglios linfáticos obtenidos en los tres tipos de abordaje quirúrgico de la esofagectomía por el cáncer de esófago.

2.- Analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global y los factores predictivos.

3. Valorar si los resultados de la serie cumplen con los estándares de calidad aceptados en la actualidad en el tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Según el abordaje quirúrgico realizado en la cirugía del cáncer de esófago:

1.- Analizar la morbi-mortalidad peroperatoria e identificar sus factores pronósticos.

2.- Analizar la recidiva del cáncer (locoregional o a distancia) y los factores que influyen en ella.

3.- Analizar la morbilidad, la recidiva y la supervivencia y sus factores pronósticos

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material

1.1 Diseño: del estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo, a partir de una base de datos completada de forma prospectiva, con los datos de **162 pacientes** intervenidos quirúrgicamente con cualquier tipo de esofagectomía con intención curativa.

Se realizó un muestreo consecutivo desde marzo de 1.990 hasta septiembre de 2.019 para no introducir sesgos de selección y evitar así la selección de los casos más favorables. Todas las esofagectomías se realizaron con intención de tratar y la cirugía sólo se realizó en los casos en los que a priori se consideraba factible una resección del tumor.

1.2 Criterios de inclusión

- I. Pacientes sometidos a una resección del esófago con intención R0 por carcinoma escamoso o por adenocarcinoma.

1.3 Criterios de exclusión

- a. Edad mayor a 80 años.
- b. Pacientes intervenidos con el diagnóstico de cáncer de esófago en los que no se extirpa el tumor por cualquier motivo (diseminación tumoral peritoneal, invasión a órganos de vecindad, etc...).
- c. Pacientes reintervenidos por recidiva tumoral del CE.
- d. Pacientes perdidos en el seguimiento tras la intervención quirúrgica.
- e. Pacientes con quimioterapia y/o radioterapia como único tratamiento.

1.4 Población de estudio

Del total de 162 pacientes, se han realizado 73 esofaguectomías transhiatales, 51 esofaguectomías transtorácicas y 38 esofaguectomías mínimamente invasivas. No se perdió ningún paciente en el seguimiento.

1.5. Ámbito geográfico

El Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca es el único centro hospitalario de referencia de tercer nivel de las Illes Balears. Fue inaugurado en octubre de 2010 y sustituye al Hospital Universitario Son Dureta, clausurado en esa misma fecha, asumiendo sus mismas funciones. Atiende de forma directa a una población aproximada de 330.000 personas del Sector Ponent de Palma que incluye los municipios de Esporles, Banyalbufar, Estellencs, Valldemossa, Andratx, Calvià, Sóller, Fornalutx y Deià. Es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Esofágica de la isla de Mallorca, así como de las islas de Menorca, Ibiza y Formentera, por lo que cubre unos 1.035.000 habitantes en total.

1.6. Duración del estudio

El estudio se inició en **Marzo de 1990** y se finalizó la recogida de datos de nuevos casos para esta Tesis Doctoral en **septiembre de 2019**, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

Este trabajo es el resultado del estudio a largo plazo, de los abordajes quirúrgicos en la cirugía del cáncer de esófago, que continúa en la actualidad dentro de la Sección de Cirugía esofagogástrica del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca.

1.7. Material humano

A los pacientes se les informó en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para fines científicos, quedando reflejado en el consentimiento quirúrgico de la cirugía. La respuesta obtenida fue positiva en todos los casos.

1.8. Recogida de datos

Los datos han sido introducidos únicamente por el investigador en un base de datos informática alojada en un servidor seguro en la que se recogen con carácter prospectivo y entre otras muchas variables, los números de historia clínica, los datos demográficos del paciente, antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, fechas de la intervención, estadio tumoral, tipo de esofagectomía, resultados anatomopatológicos, etc.

Los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios fueron recogidos durante el ingreso del paciente y el resto de datos se fueron completando en las consultas sucesivas durante el seguimiento.

Debido al uso de distintas clasificaciones anatomopatológicas dada la temporalidad de la serie, se adaptaron todos los informes anatomopatológicos a la octava edición de la clasificación TNM de la AJCC.

Solicitamos la colaboración y la cesión de los datos a los servicios de cirugía general de los hospital de Manacor y hospital Son Llatzer.

2. Metodología

2.1 Metodología clínica

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los pacientes, siguiendo la ley de protección de datos respecto al manejo de los mismos. Se expone a continuación de forma resumida la metodología perioperatoria utilizada con los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago objetos del estudio.

2.1.1. Estudio preoperatorio

Pacientes con clínica compatible de cáncer de esófago y confirmación mediante gastroscopia y estudio anatomopatológico.

Para el estudio de extensión del cáncer de esófago diagnosticado, se realizaron los exámenes complementarios siguiendo los protocolos acordados a cada año publicados por la National Comprehensive Cancer Network del cáncer de esófago y cáncer de unión gastroesofágica [138].

2.1.2. Indicación de tratamiento

Tras descartar la existencia de alguna contraindicación para la cirugía mayor, así como enfermedad tumoral diseminada, el criterio para la selección de los enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa de la enfermedad tumoral esofágica detectable con unos márgenes adecuados, realizar linfadenectomía locorregional y restablecer el tránsito digestivo mediante una plastia, preferiblemente adecuando el estómago para el ascenso en la lecho de resección esofágica.

A los pacientes a los que no se les pudo ofertar ni la resección con intención curativa, se les indicó una yeyunostomía de alimentación.

2.1.3. Técnica anestésica

Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta externa de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a los datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del mismo a través de la clasificación ASA. Durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física, la realización de analítica sanguínea completa, un ECG y una radiografía o TAC torácica. Cuando existió comorbilidad en algún paciente se realizaron las pruebas complementarias adicionales pertinentes.

Todos los pacientes fueron evaluados preoperatoriamente, tras historia clínica, se valoran las pruebas complementarias habituales (analítica, ECG y Rx de tórax) y se solicita específicamente para este proceso unas PFR, se informa del procedimiento a realizar, se resuelven dudas y se firma el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas desde la noche anterior a la intervención quirúrgica. Se realizó profilaxis antibiótica con piperacilina-tazobactam 4g intravenosa según el protocolo de profilaxis quirúrgica de cada hospital.

La técnica anestésica consiste en una anestesia general combinada (anestesia intravenosa total más analgesia epidural torácica). Tras monitorización básica (ECG, pulsioximetría, TA no cruenta, monitorización de la relajación neuromuscular y BIS) se procede a inducción anestésica con Fentanilo (1-3 mcg/kg), Propofol (2-3 mg/kg) y Rocuronio (0.6 mg/kg). Intubación orotraqueal no selectiva cuando la esofagectomía se indica transhiatal o en decúbito prono y selectiva cuando la esofagectomía se indica por abordaje transtorácico, con conexión a ventilación mecánica. Se canaliza arteria y vía central y se procede a monitorización invasiva (presión arterial cruenta, gasto cardiaco, diuresis horaria, temperatura vesical continua).

El mantenimiento anestésico se realiza con propofol, remifentanilo y rocuronio en perfusión continua ajustados para valores de BIS entre 40-60. La reposición hidroelectrolítica se ajusta en función de la variación del volumen sistólico manteniendo como objetivos la normovolemia, empleándose si es necesario el uso de drogas vasoactivas.

Todos los pacientes pasaron por la Unidad de Reanimación o UCI como mínimo 24 horas antes de ser reingresados en la planta de hospitalización de Cirugía. Durante todo el postoperatorio, incluida la estancia en la Unidad de Reanimación, se ha llevado un control estricto de los drenajes torácicos que fueron colocados de modo sistemáticamente e indistintamente al finalizar el abordaje quirúrgico y de sus constantes vitales.

En todos los pacientes se administró contraste hidrosoluble antes de la introducción de la dieta oral.

2.1.4. Protocolo postoperatorio

Tras el alta se realizó un seguimiento en consultas externas por parte del equipo de Cirugía Esofagogástrica y del equipo de Oncología. El protocolo de seguimiento tiene la finalidad de detectar lo más precozmente posible la recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento. Para ello, se solicita una analítica general con marcadores tumorales y cada 3-6 meses junto una tomografía abdominal.

Si los marcadores tumorales y la tomografía abdominal eran correctas se prosiguió el seguimiento con normalidad hasta el siguiente control cada 3-6 meses.

La recidiva locorregional se definió como una recidiva aislada en el área de la anastomosis, en su vecindad o en los ganglios linfáticos del mediastino y abdomen superior (supracelíaco). La recidiva a distancia se definió como cualquier propagación de la enfermedad más allá de una recidiva locorregional. Si se constató recidiva locorregional junto con la aparición de metástasis a distancia, se consideró como metástasis a distancia [218].

Los pacientes que presentaron una recidiva fueron evaluados sistemáticamente por el comité multidisciplinar de tumores esofagogástricos y tratados quirúrgicamente si fue posible.

2.2 Metodología estadística

2.2.1 Parámetros analizados. Codificación de datos.

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas (no había relación entre ellas *a priori*), sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable (ninguna podía tener más de una respuesta) para evitar sesgos.

Tras la valoración de los datos se llevó una **codificación general con 36 variables para cada paciente**. Mediante soporte informático se recogieron datos básicos de los pacientes, datos clínicos y analíticos que posteriormente fueron evaluados y los reunimos bajo estos siete apartados fundamentales:

1. DATOS DE FILIACIÓN
2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS
3. PARÁMETROS DE CALIDAD DE VIDA
4. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
5. PARÁMETROS QUIRÚRGICOS Y POSQUIRÚRGICOS
6. PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS
7. PARÁMETROS DEL SEGUIMIENTO

2.2.2 Recogida de datos

Se confeccionó una tabla con todas las variables a estudio. Las 36 variables se distribuyeron de la siguiente manera:

I. DATOS DE FILIACIÓN

1.- Datos de filiación

- a. Nombre del paciente
- b. Número de historia clínica
- c. Sexo
 - I. Varón
 - II. Mujer
- d. Fecha de nacimiento
- e. Edad (años hasta la fecha de la esofagectomía)

II. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

1.- Datos antropométricos

- a. Peso
- b. Talla
- c. IMC

III. PARÁMETROS DE CALIDAD DE VIDA

1.- Parámetros de calidad de vida

- a. Medición de la calidad de vida con la escala ECOG¹

IV. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

1. Radioterapia preoperatoria

- a. No
- b. Si

2. Neoadyuvancia preoperatoria

- a. No
- b. Si

V. PARÁMETROS QUIRÚRGICOS

1. Riesgo ASA²

- a. Estadio I
- b. Estadio II

¹ **Tabla 5. Escala funcional de calidad de vida de paciente oncológico**

0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido.

² Riesgo anestésico ASA según Keats AS [141]

- c. Estadio III
- d. Estadio IV

2. Fecha de la intervención quirúrgica

3. Tipo de cirugía

- a. Esofaguectomía transhiatal
- b. Esofaguectomía transtorácica
- c. Esofaguectomía mínimamente invasiva

4. Éxito peroperatorio (dentro de los 30 días tras la intervención)

- a. No
- b. Si

5. Complicaciones peroperatorias. Clasificación Clavien-Dindo³

- a. Menores (I-II)
- b. Mayores (III-IV)

VI. PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS

1. Tamaño del tumor mayor de 3 cm

- a. No
- b. Si

2. Localización del tumor

- a. Esófago medio
- b. Esófago distal

³ Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera esofaguectomía y definidas por la Clasificación de Clavien y Dindo en 2009 [219]. Hemos considerado como complicaciones “menores” (grados I y II de la Clasificación de Clavien y Dindo), al síndrome febril (incluida fiebre de origen desconocido), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e íleo postoperatorio, que no requirieron intervencionismo radiológico ni quirúrgico y complicaciones “mayores” (grados III y IV de la Clasificación de Clavien y Dindo), trombosis de la plastia, sangrado postoperatorio y dehiscencia anastomótica/absceso intraabdominal, requiriesen o no intervencionismo radiológico y/o quirúrgico.

c. Unión Esofagogástrica

3. Tipo celular

- a. Carcinoma Escamoso
- b. Adenocarcinoma

4. Grado de diferenciación del tumor

- a. Bien diferenciado
- b. Moderadamente diferenciado
- c. Pobrementemente diferenciado

5. Margen de resección circular

- a. No
- b. Si

6. Invasión vascular

- a. No
- b. Si

7. Invasión perineural

- a. No
- b. Si

8. Clasificación TNM

- a. Estadio 0
- b. Estadio IA
- c. Estadio IB
- d. Estadio IC
- e. Estadio IIB
- f. Estadio IIIA
- g. Estadio IIIB
- h. Estadio IVA

9. Número de nodos (N) relacionados con el tipo de abordaje

- a. Nodos extirpados
- b. Nodos afectados

- c. Ausencia de ganglios

10. Ganglios positivos

- a. No
- b. Si

11. Porcentaje de ganglios positivos ⁴

- a. 0%
- b. 1-19%
- c. 20-100%

12. Margen de resección afecto

- a. No
- b. Si

13. Esófago de Barrett

- a. No
- b. Si

VII. PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

1. Fecha última de seguimiento⁵

2. Seguimiento en meses

3. Recidiva del cáncer de esófago.

- a. No
- b. Si

1. Lugar de la recidiva

- a. Locorregional

⁴ Se calcula a partir de la media de ganglios positivos y ganglios totales extraídos. En nuestra serie la media fue de 0,19. Usando este valor como punto de corte se dividió en 3 categorías: 0%, de 1-20% y 20-100% [220]

⁵ Consideramos como fecha de seguimiento la que se citó en consultas externas a los pacientes de los que no se tuvo noticia de su fallecimiento. Cuando esto no fue posible, se contactó personalmente y se localizó telefónicamente al paciente o la familia. De una forma u otra se obtuvo información de la supervivencia de la totalidad de los pacientes del estudio.

- i. Mediastínica
 - ii. Mediastínica|Vertebral
 - b. A distancia
 - i. Pulmonar
 - ii. Ósea
 - iii. Hepática
 - iv. Peritoneal
- 4. Supervivencia libre de enfermedad⁶
- 5. Intervalo libre de enfermedad en meses⁷
- 6. Fecha de éxitus
- 7. Supervivencia en meses⁸
- 8. Estado actual
 - a. Vive libre de enfermedad
 - b. Vive con enfermedad
 - c. Éxitus
- 9. Éxitus (supervivencia)⁹
 - a. No
 - b. Si

⁶ El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía esofágica, hasta la de la última revisión clínica en la consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) y/o analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia local y/o a distancia), se ha tomado como referencia la cirugía esofágica, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva local y/o a distancia y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio.

⁷ Se considera desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de la recidiva.

⁸ Se considera desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha del éxitus.

⁹ La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía esofágica hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la esofagectomía), tal y como realizan otros autores.

10. Causa de éxitus

- a. Causa tumoral
- b. Causa no tumoral

2.2.3. Programa estadístico

Los resultados se han registrado en una tabla con el programa Numbers® para Apple® versión 3.6.1. (2566) y convertidos al programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 23 para Mac® OS X El Capitán®.

2.2.4. Estudio estadístico

Después de la introducción de los valores en la base de datos los resultados se analizaron de tal forma que, en primer lugar se realizó un estudio descriptivo y posteriormente un estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza de cada variable, tanto cuantitativa como cualitativa [221].

El nivel de significación α que se ha asumido es del 0,05 debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas. Consideramos los valores de probabilidad “ p ” como estadísticamente significativos para pruebas de dos colas un p valor $p < 0.05$ [221].

2.2.4.1. Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación de los mismos

2.2.4.1.1. Variables cualitativas

Se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes. Una vez obtenidos los datos se han mostrado de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla fue colocarlos en una tabla,

donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría [221].

2.2.4.1.2. Variables cuantitativas

Primero hemos valorado la distribución de cada variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov [221]. Posteriormente, se ha obtenido una descripción de todas ellas (tabla 6) con un intervalo de confianza del 95% [221] mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media $[X]$ o mediana $[Me]$) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica $[DT]$ o recorrido intercuartílico $[RI]$).

Tabla 6. Variables cualitativas

prueba Kolmogorov-Smirnov	medida de tendencia central	medida de tendencia central
Distribución “normal” ($p \text{ valor} < 0,05$)	media (X)	desviación típica (DT)
Distribución no “normal” ($p \text{ valor} > 0,05$)	mediana (Me)	rango intercuartílico (RI)

2.2.4.2. Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis

Las variables cualitativas se han comparado mediante la utilización del test de Chi cuadrado, F de Fisher y tablas de contingencia [221]. Se ha aplicado una corrección de continuidad de Yates cuando ha sido necesario [221]. Para la comparación entre variables cuantitativas (tabla 7) con una distribución normal se han utilizado como pruebas paramétricas, en función de si la comparación era de dos o tres medias, el test t de Student-Fisher y el análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con una distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas [221]

Tabla 7. Variables cualitativas

tipos de distribución	comparación entre 2	comparación entre 2
Distribución “normal” (p valor < 0,05) PRUEBAS PARAMÉTRICAS	t de Student-Fisher	análisis de la varianza (ANOVA)
Distribución no “normal” (p valor > 0,05) PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS	U de Mann-Whitney	Kruskall-Wallis

2.2.4.2.1. Análisis univariado

1. Variables cualitativas

- a. Test Chi-cuadrado.
- b. F de Fisher.
- c. Tablas de contingencia (análisis de correspondencias).

2. Variables cuantitativas

- a. Test paramétricos (distribución “normal”)¹⁰
 - I. Test t de Student-Fisher para muestras independientes (no apareadas): comparación de 2 medias ¹¹.
 - II. Análisis de la varianza (ANOVA): comparación de más de 2 medias. a) Test de Fisher y Scheffe.
- b. Test no paramétricos (distribución no “normal”)
 - I. Test de U de Mann-Whitney.
 - II. Test de Kruskall-Wallis.

¹⁰ Teóricamente, debemos utilizar este tipo de test cuando nuestras series o subgrupos tengan un tamaño muestral de $n > 30$, y se ajusten de este modo, a una distribución Gaussiana.

¹¹ Aplicaremos un test de una o dos colas, admitiendo que para $n > 30$, las medias de las muestras de n individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional y el test “t” es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad y pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada

2.2.4.2.2. Análisis multivariado

Se utilizaron los métodos de regresión para analizar si las variables predictoras o independientes se asociaban o predecían otra variable (variable dependiente). Para las variables dicotómicas se usó la regresión logística binaria [222]. Al realizar esta técnica se obtuvo una odds ratio (OR) y un intervalo de confianza (IC) del 95% y su *p* valor ($p < 0,05$). Se usó la regresión de Cox [222] para la comparación de supervivencias, dado que se introdujo la variable tiempo.

Para ello es adecuado **utilizar una $p < 0,05$ en el análisis univariante**, y que presentaban un número adecuado de pacientes, excluyendo *n* bajas. Se han realizado 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia actual como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su *p* valor ($p < 0,05$).

2.2.4.3. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier

El análisis de Kaplan-Meier [223] es un estimador no paramétrico de la supervivencia. Es uno de los métodos más utilizados. En él se presentan proporciones de pacientes vivos (libres de enfermedad o que viven con enfermedad) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después) [223]. La validez de este método descansa en dos suposiciones:

1. Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.
2. El período de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

Para calcularlo existe una fórmula que implica conocimientos de álgebra matricial, no obstante, el paquete utilizado para esta Tesis (Statistical Package

for the Social Sciences® (SPSS®) versión 23 para Mac® OS X El Capitán®) incluía esta función.

RESULTADOS

RESULTADOS

A) Estadística descriptiva de la serie.

Tabla 8. Parámetros preoperatorios del paciente. Características de la población.

Variables	n (X ± DE)	n (%)
Edad (años)	63 ± 13	162
Sexo		
Hombre		134 (82,7%)
Mujer		28 (17,3%)
Peso (Kg)	76,8 ± 12,1	
Altura (cm)	168,5 ± 7,5	
IMC (Kg/m ²)	26,8 ± 3,7	
Escala ECOG		
ECOG 0		29 (17,8%)
ECOG 1		90 (55,6%)
ECOG 2		38 (23,5%)
ECOG 3		5 (3,1%)
Riesgo ASA		
ASA I		3 (1,9%)
ASA II		95 (58,6%)
ASA III		62 (38,3%)
ASA IV		2 (1,2%)
ASA I-II		98 (60,5%)
ASA III-IV		64 (39,5%)
Quimioterapia neoadyuvante		
No		100 (61,7%)
Si		62 (38,3%)
Radioterapia neoadyuvante		
No		47 (29%)
Si		115 (71%)

Como podemos observar en la tabla anterior, la edad mediana de los 162 pacientes incluidos ha sido de 63±13 años con 82,7% de varones.

Con respecto a su estado funcional (ECOG) la mayoría estaban encuadrados en el grupo ECOG 1 y su riesgo anestésico estaba en el grupo ASA II en el 58,6%.

Sólo en un 38,3% se realizó quimioterapia neoadyuvante. Se realizó radioterapia neoadyuvante en el 71% de la serie.

Tabla 9. Parámetros intraoperatorios relacionados con la cirugía esofágica.

Variables	n (%)
Cirugía mínimamente invasiva	
No	124 (76,5%)
Si	38 (23,5%)
Tipo de Esófagectomía	
Abordaje transtorácica	51 (31,4%)
Abordaje transhiatal	73 (45,1%)
Abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono	38 (23,5%)
Manejo de la vía aérea	
<i>Intubación selectiva</i>	
No	111 (68,6%)
Si	51 (31,4%)
<i>Extubación en quirófano</i>	
No	39 (24,1%)
Si	123 (75,9%)

La cirugía mínimamente invasiva se indicó como abordaje quirúrgico en el 23,5% de los pacientes incluidos.

En cuanto al manejo de la vía aérea se practicó intubación selectiva en el 31,4% que corresponde a los pacientes a los que se indicó un abordaje transtorácico. La mayor parte de los pacientes, 75,9% fueron extubados al finalizar el procedimiento quirúrgico.

Tabla 10. Estadística descriptiva. Parámetros dependientes del tumor

VARIABLES	n (X±DE)	n (%)
Tamaño del tumor (cm)	162 (3,2 ± 2,0)	
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No		101 (62,3%)
Si		61 (37,7%)
Localización del tumor		
Esófago medio		48 (29,7%)
Esófago distal		26 (16,0%)
Unión esofagogástrica		88 (54,3%)
Tipo de tumor		
Escamoso		66 (40,7%)
Adenocarcinoma		96 (59,3%)
Histología del tumor		
Bien diferenciado		29 (17,9%)
Moderadamente diferenciado		93 (57,4%)
Pobremente diferenciado		40 (24,7%)
Resección R0		
Margen quirúrgico afecto		41 (25,3%)
Margen quirúrgico libre		121 (74,7%)
Invasión vascular		
No invasión vascular		74 (45,7%)
Presencia de invasión vascular		88 (54,3%)
Invasión perineural		
No invasión perineural		85 (52,5%)
Presencia de invasión perineural		77 (47,5%)
Clasificación TNM		
Estadio 0		17 (10,5%)
Estadio IA		6 (3,7%)
Estadio IB		14 (8,6%)
Estadio IC		12 (7,4%)
Estadio IIB		32 (19,8%)
Estadio IIIA		9 (5,6%)
Estadio IIIB		59 (36,4%)
Estadio IVA		13 (8,0%)
	n (Me±Ri)	
Nodos linfáticos		
Nodos extirpados	14 ± 20	
Nodos invadidos	1,0 ± 3	
No ganglios presentes		6 (3,7%)
Ganglios positivos		83 (51,2%)
Porcentaje ganglios positivos		
0%		79 (48,8%)
1%-19%		41 (25,3%)
20%-100%		42 (25,9%)
Presencia de Barrett		
No		111 (73%)
Si		41 (27%)

La mediana del tamaño tumoral ha sido del 3,2±2 cm, la mayoría de ellos (62,3%) menores de 3 cm. La localización del CE fue diversa, un 29,7% en el esófago medio, un 16% en el esófago distal y un 54,3% en la unión esofagogástrica.

Con respecto a las características anatomopatológicas, un 40,7% eran SCC y un 59,3% eran ADC. Estaban bien diferenciados en el 17,9%, la mayoría eran moderadamente diferenciados (57,4%) y un 24,7% estaban pobremente diferenciados.

La afectación del margen tumoral circunferencial considerada como resección R1, la hemos observado en un 25,3% de la serie..

La invasión vascular estaba presente en el 54,3% y la invasión perineural en el 47,5%. El estadio IIIB (36,4%) fue el más frecuente.

La media de ganglios linfáticos extirpados fue de 14 ± 20 con un porcentaje de ganglios positivos en el 51,2%.

Existió antecedente de esófago de Barrett en el 27%.

Tabla 11. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros del postoperatorio inmediato.

Variables	n (Me\pmRI)	n (%)
Estancia media (días)	162 (14 \pm 16)	
Morbilidad postoperatoria		
No		37 (25%)
Si		111 (75%)
Morbilidad según Clavien-Dindo		
Clavien-Dindo I-II (menores)		41 (36,9%)
Clavien-Dindo III-IV (mayores)		70 (63,1%)
Mortalidad intra y postoperatoria		14 (8,6%)

Como se observa en la tabla anterior, la mediana de la estancia postoperatoria ha sido de 14 ± 16 días. La mortalidad postoperatoria a 90 días, incluida la intraoperatoria, es del 8,6% (14 pacientes). La hemorragia intraoperatoria, en 4 casos de abordaje transhiatal, fue la causa responsable del fallecimiento intraoperatorio. Los otros casos de fallecimiento se relacionaron con complicaciones respiratorias.

Hasta un 75% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación, médica o quirúrgica, durante el postoperatorio inmediato. Las complicaciones las hemos dividido, según la clasificación Clavien-Dindo, en complicaciones menores (36,9%) y complicaciones mayores (63,1%).

Tabla 12. Estadística descriptiva de la serie. Parámetros del seguimiento.

Variables	n (Me±RI)	n (%)
Recidiva tumoral		
No		88 (54,3%)
Si		74 (45,7%)
Recidiva local/a distancia		
Locorregional		38 (24%)
A distancia		36 (22%)
Localización de la recidiva		
Mediastínica		20 (11%)
Mediastínica Vertebral		18 (11%)
Mediastínica Hepática (Mixta)		4 (3%)
Peritoneal		14 (9%)
Pulmonar		8 (5%)
Hepática		5 (3%)
Ósea		5 (3%)
Tiempo libre de enfermedad (meses)		74 (17 ± 23)
Estado actual		
Vive libre de enfermedad		43 (26%)
Vive con enfermedad		8 (5%)
Éxitus		111 (69%)

Al final del estudio presentan recidiva tumoral el 45,7% (74 pacientes) con una mediana de seguimiento libre de enfermedad de 17±23 meses. Permanecen vivos 51 pacientes (31,4%). Por tanto, la incidencia de mortalidad tardía es de 69% (111 pacientes). De los que permanecen vivos un 26% viven libres de enfermedad y un 5% viven con enfermedad.

B) Estadística descriptiva según el abordaje quirúrgico.

Tabla 13. Estadística descriptiva según el abordaje quirúrgico. Parámetros preoperatorios.

Variables	EMI (n=38)		Esofagectomía transtorácica (n=51)		Esofagectomía transhiatal (n=73)		p
	n (X ± DE)	n (%)	n (X ± DE)	n (%)	n (X ± DE)	n (%)	
Edad	58,6 ± 11,0		56,2 ± 8,4		65,3±9,0		0,043
Sexo							
Hombre		32 (84,2%)		38 (74,5%)		64 (87,7%)	0,156
Mujer		6 (15,8%)		13 (25,5%)		9 (12,3%)	
Peso (Kg)	67,1 ± 10,1		66,5 ± 13,7		66,2±10,2		0,032
Altura (cm)	168,4 ± 6,5		166,1 ± 5,4		166,9 ± 5,4		0,061
IMC (Kg/m ²)	23,8 ± 4,2		24,2 ± 5,4		23,8 ± 3,8		0,173
Escala ECOG							
ECOG 0		12 (31,6%)		5 (9,8%)		12 (16,4%)	0,023
ECOG 1		21 (55,3%)		26 (51,0%)		43 (58,9%)	
ECOG 2		3 (7,9%)		18 (35,3%)		17 (23,3%)	
ECOG 3		2 (5,3%)		2 (3,9%)		1 (1,4%)	
Riesgo ASA							
ASA I		0		1 (2,0%)		2 (2,7%)	0,225
ASA II		20 (52,6%)		32 (62,7%)		43 (58,9%)	
ASA III		16 (42,1%)		18 (35,3%)		28 (38,4%)	
ASA IV		2 (5,3%)		0		0	
Quimio neoadyuvante							
No		5 (13,2%)		18 (35,3%)		24 (32,9%)	0,046
Si		33 (86,8%)		33 (64,7%)		49 (67,1%)	
Radio neoadyuvante							
No		25 (65,8%)		22 (43,1%)		53 (72,6%)	0,003
Si		13 (34,2%)		29 (56,9%)		20 (27,4%)	

Como podemos observar en la tabla anterior, sólo la radioterapia neoadyuvante presenta significación en el abordaje transtorácico (p=0,003).

Tabla 14. Estadística descriptiva del abordaje. Parámetros dependientes del tumor.

Variables	EMI (n=38)		Esofagectomía transtorácica (n=51)		Esofagectomía transhiatal (n=73)		P
	n (X ± DE)	n (%)	n (X ± DE)	n (%)	n (X ± DE)	n (%)	
Tamaño del tumor (cm)	2,7 ± 2,0		2,2 ± 1,6		2,6 ± 1,7		0,406
Tamaño > de 3 cm							
No		21 (55,3%)		33 (64,7%)		47 (64,4%)	0,588
Si		17 (44,7%)		18 (35,3%)		26 (35,6%)	
Localización del tumor							
Esófago medio		6 (15,8%)		9 (17,6)		12 (16,4%)	0,001
Esófago distal		5 (13,2%)		30 (58,9%)		12 (16,4%)	
Unión esofagogástrica		27 (71,1%)		12 (23,5%)		49 (67,1%)	
Tipo de tumor							
Escamoso		8 (21,1%)		36 (70,6%)		22 (30,1%)	0,001
Adenocarcinoma		30 (78,9%)		15 (29,4%)		51 (69,9%)	
Histología del tumor							
Bien diferenciado		10 (26,3%)		4 (7,8%)		15 (20,5%)	0,195
Mod diferenciado		20 (52,6%)		34 (66,6%)		39 (53,4%)	
Pobre diferenciado		8 (21,1%)		13 (25,5%)		19 (26%)	
Resección R0							
Margen afecto		9 (23,7%)		13 (25,5%)		19 (26%)	0,964
Margen libre		29 (76,3%)		38 (74,5%)		54 (74%)	
Invasión vascular							
No		13 (34,2%)		24 (47%)		37 (50,7%)	0,248
Si		25 (65,8%)		27 (53%)		36 (49,3%)	
Invasión perineural							
No		18 (47,4%)		26 (51%)		41 (56,2%)	0,657
Si		20 (52,6%)		25 (49%)		32 (43,8%)	
Clasificación TNM							
Estadio 0		2 (5,3%)		5 (9,8%)		10 (13,7%)	0,711
Estadio IA		1 (2,6%)		2 (3,9%)		3 (4,1%)	
Estadio IB		1 (2,6%)		5 (9,8%)		8 (11,0%)	
Estadio IC		1 (2,6%)		5 (9,8%)		6 (8,2%)	
Estadio IIB		11 (28,9%)		10 (19,6%)		11 (15,1%)	
Estadio IIIA		1 (2,6%)		4 (7,8%)		4 (5,5%)	
Estadio IIIB		17 (44,7%)		17 (33,3%)		25 (34,2%)	
Estadio IVA		4 (10,3%)		3 (5,9%)		6 (8,2%)	
Nodos linfáticos							
Nodos extirpados	15 ± 9		10,5 ± 9		11 ± 10		0,001
Nodos invadidos	2,5 ± 8		1 ± 3		2 ± 3		0,720
Ausencia ganglios		0		3 (5,9%)		3 (4,1%)	0,337
Ganglios positivos		23 (60,5%)		24 (47,1%)		36 (49,3%)	0,411
% ganglios positivos							
0%		15 (39,5%)		27 (52,9%)		37 (50,7%)	0,443
1%-19%		13 (34,2%)		9 (17,6%)		19 (26%)	
20%-100%		10 (26,3%)		15 (29,4%)		17 (23,3%)	
Presencia de Barrett							
No		32 (84,2%)		45 (88,2%)		44 (60,3%)	0,001
Si		6 (15,8%)		6 (11,8%)		29 (39,6%)	

En la localización distal o en la unión esofagogástrica y en el tipo histológico del CE se indicó con más frecuencia el abordaje transhiatal o en el mínimamente invasivo con significación estadística (p=0,001), frente al abordaje transtorácico, utilizado en el CE de tercio medio y de tipo histológico de carcinoma escamoso.

El número de ganglios linfáticos extirpados fue mayor en el abordaje mínimamente invasivo de modo significativo (p=0,001).

En la mayoría de CE no existe antecedente de esófago de Barrett (p=0,001), incluyendo los que son de tipo histológico de adenocarcinoma.

Tabla 15. Estadística descriptiva del abordaje. Parámetros intraoperatorios, del postoperatorio y del seguimiento.

Variables	EMI (n=38)		Esofagectomía transtorácica (n=51)		Esofagectomía transhiatal (n=73)		p
	n (Me ± RI)	n (%)	n (Me ± RI)	n (%)	n (Me ± RI)	n (%)	
Extubación en quirófano		30 (78,9%)		34 (66,7%)		59 (80,7%)	0,170
Estancia media (días)	21 ± 17		18 ± 24		21 ± 17		0,530
Morbilidad postoperatoria							0,002
No		6 (16,7%)		6 (12,5%)		25 (39,1%)	
Si		30 (83,3%)		42 (87,5%)		39 (60,9%)	
Morbilidad Clavien-Dindo							0,001
Clavien-Dindo I-II (Menores)		17 (53,1%)		12 (26,7%)		12 (25%)	
Clavien-Dindo III-IV (Mayores)		12 (46,9%)		30 (73,3%)		27 (75%)	
Mortalidad postoperatoria		2 (5,3%)		3 (5,9%)		9 (12,3%)	0,317
Recidiva tumoral							0,068
No		24 (63,2%)		21 (41,2%)		43 (58,9%)	
Si		14 (36,8%)		30 (58,8%)		30 (41,1%)	
Recidiva local/a distancia							0,001
Locorregional		2 (16,7%)		22 (73,3%)		14 (46,7%)	
A distancia		12 (83,3%)		8 (26,7%)		16 (53,3%)	
Localización de la recidiva							0,016
Mediastínica		1 (0,8%)		11 (36,7%)		8 (26,7%)	
Mediastínica Vertebral		1 (0,8%)		11 (36,7%)		6 (20%)	
Mediastínica Hepática (mixta)		1 (0,8%)		2 (6,7%)		1 (3,3%)	
Peritoneal		6 (42,9%)		1 (3,3%)		7 (23,3%)	
Pulmonar		3 (21,5%)		1 (3,3%)		4 (13,3%)	
Hepática		2 (14,3%)		1 (3,3%)		2 (6,7%)	
Ósea		0		3 (10%)		2 (6,7%)	
Tiempo libre de enfermedad (meses)	14 (9 ± 10)		30 (23 ± 30)		30 (18 ± 25)		0,141
Estado actual							0,001
Vive libre de enfermedad		19 (50%)		5 (9,8%)		19 (26%)	
Vive con enfermedad		3 (7,9%)		1 (2%)		4 (5,5%)	
Éxito		16 (42,1%)		45 (88,2%)		50 (68,5%)	

La morbilidad postoperatoria presenta significación estadística entre los abordajes quirúrgicos (p=0,002).

Del mismo modo la clasificación Clavien Dindo presenta significación estadística entre abordajes (p=0,001). El abordaje mínimamente invasivo presenta con mayor frecuencia morbilidad grado I-II en la clasificación Clavien Dindo, siendo el abordaje que presenta un menor número de complicaciones mayores grado III-IV en la clasificación Clavien Dindo con significación estadística (p=0,001).

En el abordaje mínimamente invasivo existe menor frecuencia de recidiva locorregional y cuando se presenta es con mayor frecuencia una recidiva a distancia (p=0,001).

C) Estadística inferencial. Análisis de la morbilidad de la serie

Tabla 16. Análisis de la morbilidad de la serie. Estadística inferencial. Variables dependientes del paciente.

Variables	Complicaciones	p
Factores dependientes del paciente		
Sexo		0,845
Hombre	103/134 (76,9%)	
Mujer	22/28 (78,6%)	
Escala ECOG		0,436
ECOG 0	23/29 (79,3%)	
ECOG 1	66/90 (73,3%)	
ECOG 2	31/38 (81,6%)	
ECOG 3	5/5 (100%)	
Riesgo ASA		0,481
ASA I	3/3 (100%)	
ASA II	71/95 (74,7%)	
ASA III	50/62 (80,6%)	
ASA IV	1/2 (50,0%)	
Factores dependientes de la neoadyuvancia		
Radioterapia preoperatoria		0,224
No	74/100 (74,0%)	
Si	51/62 (82,3%)	
Quimioterapia preoperatoria		0,865
No	27/37 (73%)	
Si	88/125 (78%)	

No hemos observado diferencias en el global de la serie en la incidencia de morbilidad en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 17. Análisis de la morbilidad de la serie. Estadística inferencial. Variables dependientes de la cirugía.

Variables	Complicaciones	p
Cirugía mínimamente invasiva		
No	93/124 (75%)	0,276
Si	32/38 (84,2%)	
Tipo de Esofagectomía		
Transtorácica	45/51 (88,%)	0,007
Transhiatal	48/73 (65,1%)	
EMI	32/38 (84,2%)	
Manejo de la vía aérea		
<i>Intubación selectiva</i>		
No	80/111 (72,1%)	0,023
Si	45/51 (88,2%)	
<i>Extubación en quirófano</i>		
No	34/39 (87,2%)	0,087
Si	91/123 (74%)	

Como podemos observar en la tabla anterior, no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de morbilidad en función del tipo de abordaje quirúrgico ni en el manejo de la vía aérea.

Tabla 18. Análisis de morbilidad de la serie. Análisis inferencial. Variables dependientes del tumor

Variables	Complicaciones	p
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
si	74/101 (73,3%)	0,129
no	51/61 (83,6%)	
Localización del tumor		
Esófago medio	44/48 (91,7%)	0,017
Esófago distal	18/26 (69,2%)	
Unión esofagogástrica	63/88 (71,6%)	
Tipo celular		
Adenocarcinoma	71/96 (74%)	0,242
Escamoso	54/66 (81,8%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	20/29 (69%)	0,501
Moderadamente diferenciado	73/93 (78,5%)	
Mal diferenciado	32/40 (80%)	
Estadio T		
TX	13/18 (72,2%)	0,583
T1	26/32 (81,3%)	
T2	14/19 (73,7%)	
T3	64/80 (80%)	
T4	8/13 (61,5)	
Margen tumoral libre		
Margen quirúrgico afecto	32/41 (78%)	0,875
Margen quirúrgico libre	93/121 (76,9%)	
Estadio tumoral		
Estadio 0	12/17 (70,6%)	0,272
Estadio IA	4/6 (66,7%)	
Estadio IB	12/14 (85,7%)	
Estadio IC	9/12 (75%)	
Estadio IIB	29/32 (90,6%)	
Estadio IIIA	7/9 (77,8%)	
Estadio IIIB	45/59 (76,3%)	
Estadio IVA	7/13 (53,8%)	
Invasión vascular		
No	59/74 (79,7%)	0,475
Si	66/88 (75%)	
Invasión perineural		
No	69/85 (81,2%)	0,201
Si	56/77 (77,2%)	
Nodos linfáticos		
Ganglios positivos	61/83 (73,5%)	0,255
Porcentaje ganglios positivos		
0%	64/79 (81%)	0,324
1%-19%	32/41 (78%)	
20%-100%	29/42 (69%)	
Esófago de Barrett		
No	95/121 (78,5%)	0,481
Si	30/41 (73,2%)	

En el análisis de la morbilidad de la serie global, no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de morbilidad en función de las variables dependientes del tumor.

Tabla 19. Variables cuantitativas de la serie

Variables	n=37 No complicaciones (media ± DE)	n=125 Si complicaciones (media ± DE)	p
Edad (años)	56,92 ± 9,79	60,94 ± 11,03	0,048
Peso (Kg)	72,35 ± 20,47	68,79 ± 13,17	0,323
Talla (Cm)	167,22 ± 7,21	166,55 ± 7,54	0,635
IMC (Kg/m2)	25,70 ± 6,31	24,80 ± 4,62	0,344
Estancia (Días)	16,24 ± 7,04	26,74 ± 19,97	0,001
Tamaño tumor (Cm)	2,33 ± 1,88	2,59 ± 1,72	0,430
Nódulos extirpados	17,27 ± 9,26	13,85 ± 9,36	0,053
Nódulos invadidos	3,97 ± 6,57	1,93 ± 3,73	0,079

En la tabla anterior se muestra el análisis de las variables cuantitativas del global de la serie sin convertirlas a variables categóricas.

La edad se relaciona de modo significativo con la presencia de morbilidad (p=0,048).

La morbilidad postoperatoria se relaciona con una mayor estancia hospitalaria de modo significativo (p=0,001).

D) Estadística inferencial. Análisis en función del abordaje.

Tabla 20. Análisis de la morbilidad en función del abordaje. Análisis inferencial.

Abordaje transhiatal.

Esofagectomía transhiatal (n=73)		
Variabes	Complicaciones	p
Sexo		
Hombre	42/64 (65,6%)	0,951
Mujer	6/9 (66,7%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	36/53 (67,9%)	0,525
Si	12/20 (60%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	17/22 (77,3%)	0,140
Si	29/49 (59,2%)	
Riesgo ASA		
ASA I	2/2 (100%)	0,584
ASA II	28/43 (65,1%)	
ASA III	18/28 (64,3%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	8/12 (66,7%)	0,833
ECOG 1	27/43 (62,8%)	
ECOG 2	12/17 (70,6%)	
ECOG 3	1/1 (100%)	
Extubación en quirófano		
No	11/14 (78,6%)	0,261
Si	37/59 (62,7%)	
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	27/47 (57,4%)	0,044
Si	21/26 (80,8%)	
Localización		
Esófago medio	11/12 (91,7%)	0,115
Esófago distal	7/12 (58,3%)	
Unión esofagogástrica	30/49 (61,2%)	
Resección R0		
Margen afecto	14/19 (73,7%)	0,397
Margen libre	34/54 (63%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	16/22 (72,7%)	0,410
Adenocarcinoma	32/51 (62,7%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	9/15 (60%)	0,863
Mod diferenciado	26/39 (66,7%)	
Pobre diferenciado	13/19 (68,4%)	
Invasión vascular		
No	25/37 (67,6%)	0,741
Si	23/36 (63,9%)	
Invasión perineural		
No	29/41 (70,7%)	0,310
Si	19/32 (59,4%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	5/10 (50%)	0,833
Estadio IA	2/3 (66,7%)	
Estadio IB	6/8 (75%)	
Estadio IC	4/6 (66,7%)	
Estadio IIB	9/11 (81,8%)	
Estadio IIIA	3/4 (75%)	
Estadio IIIB	16/25 (64%)	
Estadio IVA	3/6 (50,0%)	

Nodos linfáticos		
Ganglios positivos	22/36 (61,1%)	0,410
Porcentaje ganglios positivos		
0%	26/37 (70,3%)	0,686
1%-19%	12/19 (63,2%)	
20%-100%	10/17 (58,8%)	
Presencia de Barrett		
No	29/44 (65,9%)	0,972
Si	19/29 (65,8%)	

En el análisis de la morbilidad en función del abordaje transhiatal, no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de morbilidad.

Tabla 21. Variables cuantitativas del abordaje transhiatal.

Variables	n=25 No complicaciones (media ± DE)	n=48 Si complicaciones (media ± DE)	p
Edad (años)	59,16 ± 9,09	63,83 ± 11,19	0,076
Peso (Kg)	67,64 ± 14,04	68,98 ± 13,49	0,693
Talla (cm)	167,24 ± 6,39	167,55 ± 7,15	0,959
IMC (Kg/m2)	24,07 ± 4,21	24,67 ± 4,50	0,588
Estancia (días)	14,96 ± 4,83	28,44 ± 19,03	0,001
Tamaño tumor (cm)	2,06 ± 2,08	2,53 ± 1,57	0,293
Nódulos extirpados	15,60 ± 7,10	13,87 ± 10,07	0,449
Nódulos invadidos	3,12 ± 4,97	2,02 ± 4,06	0,319

En la tabla anterior se muestra el análisis de las variables cuantitativas del abordaje transhiatal sin convertirlas a variables categóricas.

La morbilidad postoperatoria se relaciona con una mayor estancia hospitalaria de modo significativo (p=0,001).

Tabla 22. Análisis de la morbilidad en función del abordaje. Análisis inferencial.

Abordaje transtorácico.

Esofaguetomía transtorácica (n=51)		
VARIABLES	Complicaciones	p
Sexo		
Hombre	34/38 (89,5%)	0,639
Mujer	11/13 (84,6%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	17/22 (77,3%)	0,034
Si	28/29 (96,6%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	14/18 (77,8%)	0,087
Si	31/33 (93,9%)	
Riesgo ASA		
ASA I	1/1 (100%)	0,133
ASA II	26/32 (81,3%)	
ASA III	18/18 (100%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	5/5 (100%)	0,737
ECOG 1	22/26 (84,6%)	
ECOG 2	16/18 (88,9%)	
ECOG 3	2/2 (88,2%)	
Extubación en quirófano		
No	15/17 (88,2%)	0,9
Si	30/34 (88,2%)	
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	31/33 (93,9%)	0,087
Si	14/18 (77,8%)	
Localización		
Esófago medio	27/39 (90,0%)	0,556
Esófago distal	7/9 (77,8%)	
Unión esofagogástrica	11/12 (91,7%)	
Resección R0		
Margen afecto	9/13 (69,2%)	0,014
Margen libre	36/38 (94,7%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	32/36 (88,9%)	0,822
Adenocarcinoma	13/15 (86,7%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	3/4 (75,0%)	0,571
Mod diferenciado	31/34 (91,2%)	
Pobre diferenciado	11/13 (84,6%)	
Invasión vascular		
No	23/24 (95,8%)	0,112
Si	22/27 (81,5%)	
Invasión perineural		
No	24/26 (92,3%)	0,357
Si	21/25 (84,0%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	5/5 (100%)	0,060
Estadio IA	2/2 (100%)	
Estadio IB	5/5 (100%)	
Estadio IC	5/5 (100%)	
Estadio IIB	10/10 (100%)	
Estadio IIIA	3/4 (75,0%)	
Estadio IIIB	14/17 (82,4%)	
Estadio IVA	1/3 (33,3%)	

Nodos linfáticos		0,088
Ganglios positivos	19/24 (79,2%)	
Porcentaje ganglios positivos		0,008
0%	26/27 (96,3%)	
1%-19%	9/9 (100%)	
20%-100%	10/15 (66,7%)	
Presencia de Barrett		0,692
No	40/45 (88,9%)	
Si	5/6 (88,2%)	

En el análisis de la morbilidad en función del abordaje transtorácico, no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de morbilidad.

Tabla 23. Variables cuantitativas del abordaje transtorácico

Variables	n=6 No complicaciones (media ± DE)	n=45 Si complicaciones (media ± DE)	P
Edad (años)	55,67 ± 8,54	57,58 ± 9,00	0,626
Peso (Kg)	73,67 ± 15,04	66,18 ± 13,04	0,200
Talla (cm)	164,83 ± 6,76	164,78 ± 7,35	0,986
IMC (Kg/m2)	27,18 ± 5,85	24,49 ± 5,23	0,248
Estancia (días)	23,50 ± 12,47	27,00 ± 20,75	0,690
Tamaño tumor (dm)	3,38 ± 1,45	2,43 ± 1,80	0,223
Nódulos extirpados	15,17 ± 9,13	10,82 ± 6,99	0,174
Nódulos invadidos	5,50 ± 6,34	1,59 ± 3,09	0,015

En la tabla anterior se muestra que ninguna de las variables analizadas ha demostrado tener influencia en la morbilidad en el análisis de las variables cuantitativas del abordaje transtorácico.

Tabla 24. Análisis de la morbilidad en función del abordaje. Análisis inferencial.

Abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.

Esofaguetomía en decúbito prono (n=38)		
Variables	Complicaciones	p
Sexo		
Hombre	27/32 (84,4%)	0,949
Mujer	5/6 (83,3%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	21/25 (84%)	0,961
Si	11/13 (84,6%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	4/5 (80%)	0,782
Si	28/33 (84,8%)	
Riesgo ASA		
ASA II	17/20 (85%)	0,387
ASA III	14/16 (87,5%)	
ASA IV	1/2 (50%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	10/12 (83,3%)	0,774
ECOG 1	17/21 (81%)	
ECOG 2	3/3 (100%)	
ECOG 3	2/2 (100%)	
Extubación en quirófano		
No	8/8 (100%)	0,309
Si	24/30 (88,2%)	
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	16/21 (76,2%)	0,197
Si	16/17 (77,8%)	
Localización		
Esófago medio	6/6 (100%)	0,511
Esófago distal	4/5 (80,0%)	
Unión esofagogástrica	22/27 (81,5%)	
Resección R0		
Margen afecto	9/9 (100%)	0,137
Margen libre	23/29 (79,3%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	6/8 (75%)	0,421
Adenocarcinoma	26/30 (86,7%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	8/10 (80%)	0,387
Mod diferenciado	16/20 (80%)	
Pobre diferenciado	8/8 (100%)	
Invasión vascular		
No	11/13 (84,6%)	0,961
Si	21/25 (84%)	
Invasión perineural		
No	16/18 (88,9%)	0,453
Si	16/20 (80%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	2/2 /100%)	0,093
Estadio IA	0/1 (0%)	
Estadio IB	1/1 (100%)	
Estadio IC	0/1 (0%)	
Estadio IIB	10/11 (90,9%)	
Estadio IIIA	1/1 (100%)	
Estadio IIIB	15/17 (88,2%)	
Estadio IVA	3/4 (75%)	

Nodos linfáticos		
Ganglios positivos	20/23 (87%)	0,663
Porcentaje ganglios positivos		
0%	12/15 (80%)	0,797
1%-19%	11/13 (84,6%)	
20%-100%	9/10 (90%)	
Presencia de Barrett		
No	26/32 (81,3%)	0,248
Si	6/6 (100%)	

En el análisis de la morbilidad en función del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono, no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de morbilidad.

Tabla 25. Variables cuantitativas del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.

Variables	n=6 No complicaciones (media ± DE)	n=32 Si complicaciones (media ± DE)	P
Edad (años)	48,83 ± 10,72	61,31 ± 12,34	0,027
Peso (Kg)	90,67 ± 36,44	72,19 ± 12,43	0,272
Talla (cm)	169,50 ± 10,93	168,16 ± 7,10	0,699
IMC (Kg/m ²)	31,00 ± 10,85	25,45 ± 3,91	0,269
Estancia (días)	14,33 ± 3,72	23,81 ± 20,53	0,272
Tamaño tumor (cm)	2,40 ± 0,84	2,93 ± 1,84	0,502
Nódulos extirpados	26,33 ± 13,21	18,00 ± 9,80	0,079
Nódulos invadidos	6,00 ± 11,86	2,28 ± 4,09	0,481

En la tabla anterior se muestra el análisis de las variables cuantitativas del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono sin convertirlas a variables categóricas. La edad es el único factor que se relaciona de modo significativo con la presencia de morbilidad (p=0,027).

E) Análisis de la recidiva de la serie

Tabla 26. Análisis de la recidiva de la totalidad de la serie. Variables dependientes del paciente

VARIABLES	Recidiva (n=148)	p
Factores dependientes del paciente		
Sexo		0,892
Hombre	60/121 (49,6%)	
Mujer	13/27 (54%)	
Escala ECOG		0,130
ECOG 0	9/28 (32,1%)	
ECOG 1	43/81 (53,1%)	
ECOG 2	17/34 (50%)	
ECOG 3	4/5 (80%)	
Riesgo ASA		0,998
ASA I	1/2 (50%)	
ASA II	43/86 (50%)	
ASA III	28/58 (48,3%)	
ASA IV	1/2 (50%)	
Factores dependientes de la neoadyuvancia		
Radioterapia preoperatoria		0,593
No	45/88 (51,1%)	
Si	28/60 (46,7%)	
Quimioterapia preoperatoria		0,383
No	23/40 (57,5%)	
Si	50/108 (46,3%)	

No hemos observado diferencias en el global de la serie en la incidencia de recidiva tumoral en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 27. Análisis de la recidiva de la serie. Variables dependientes de la cirugía

Variables	Recidiva (%)	p
Cirugía mínimamente invasiva		
No	59/112 (52,7%)	0,150
Si	14/36 (38,9%)	
Tipo de Esofagectomía		
Transtorácica	30/64 (46,9%)	0,130
Transhiatal	29/48 (60,4%)	
En decúbito prono	14/36 (38,9%)	
Manejo de la vía aérea		
Intubación selectiva		
No	44/100 (44%)	0,061
Si	29/48 (60,4%)	
Extubación en quirófano		
No	17/35 (48,6%)	0,919
Si	56/113 (49,6%)	

Como podemos observar en la tabla anterior, la realización de la cirugía mediante abordaje mínimamente invasivo condiciona una menor incidencia en la aparición de la recidiva que en los que se realiza mediante abordaje abierto (52,7% vs 38,9%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,150$).

No hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral en función del tipo de abordaje quirúrgico ni en el manejo de la vía aérea.

Tabla 28. Análisis de la recidiva de la serie. Variables dependientes del tumor

Variables	Recidiva (%)	p
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		0,188
< 3 cms	42/93 (45,2%)	
> 3 cms	31/55 (56,4%)	
Localización del tumor		0,455
Esófago medio	26/46 (56,5%)	
Esófago distal	12/24 (50%)	
Unión esofagogástrica	35/78 (44,9%)	
Tipo celular		0,192
Adenocarcinoma	38/85 (44,7%)	
Escamoso	35/63 (55,6%)	
Histología del tumor		0,196
Bien diferenciado	10/28 (35,7%)	
Moderadamente diferenciado	42/84 (50%)	
Mal diferenciado	21/36 (58,3%)	
Estadio T		0,005
TX	4/17 (23,5%)	
T1	10/27 (37%)	
T2	6/17 (35,3%)	
T3	43/75 (57,3%)	
T4	10/12 (83,3%)	
Margen tumoral libre		0,401
Margen quirúrgico afecto	22/40 (55%)	
Margen quirúrgico libre	51/108 (47,2%)	
Estadio tumoral		0,001
Estadio 0	3/16 (18,3%)	
Estadio IA	0/5 (0%)	
Estadio IB	5/12 (41,7%)	
Estadio IC	3/11 (27,3%)	
Estadio IIB	13/31 (41,9%)	
Estadio IIIA	2/8 (25%)	
Estadio IIIB	36/53 (67,9%)	
Estadio IVA	11/12 (91,7%)	
Invasión vascular		0,003
No	25/69 (36,2%)	
Si	48/79 (60,8%)	
Invasión perineural		0,071
No	33/78 (42,3%)	
Si	40/70 (57,1%)	
Nodos linfáticos		0,001
No ganglios positivos	23/73 (31,5%)	
Ganglios positivos	50/75 (66,7%)	
Porcentaje ganglios positivos		0,001
0%	23/73 (31,5%)	
1%-19%	22/37 (59,5%)	
20%-100%	28/38 (73,7%)	
Esófago de Barrett		0,772
No	56/112 (50%)	
Si	17/36 (47,2%)	
Morbilidad		0,154
No	22/37 (59,5%)	
Si	51/111 (45,9%)	
Morbilidad según Clavien		0,949
Clavien-Dindo I-II (menores)	19/41 (46,3%)	
Clavien-Dindo III-IV (mayores)	32/70 (45,7%)	

Hemos observado diferencias en el global de la serie en la incidencia de recidiva tumoral en las variables dependientes de tumor en: el estadio T (p=0,005), en el estadio tumoral (p=0,001), la

presencia de invasión vascular ($p=0,003$), la presencia de ganglios linfáticos positivos ($p=0,001$) y el porcentaje de ganglios linfáticos positivos ($p=0,001$)

Tabla 29. Análisis de la recidiva de la serie en función de las variables cuantitativas

Variables	n=73 Si Libre de enf (media \pm DE)	n=75 No Libre de enf (media \pm DE)	p
Edad (años)	59,49 \pm 10,43	60,47 \pm 11,25	0,569
Peso (Kg)	66,61 \pm 12,05	72,13 \pm 16,99	0,017
Talla (cm)	166,49 \pm 7,47	166,89 \pm 7,46	0,735
IMC (Kg/m²)	24,06 \pm 4,26	25,8 \pm 5,53	0,028
Estancia (días)	24,38 \pm 17,88	24,31 \pm 18,89	0,98
Tamaño tumor (cm)	2,86 \pm 1,94	2,17 \pm 1,51	0,004
Nódulos extirpados	14,49 \pm 9,52	14,49 \pm 9,52	0,818
Nódulos invadidos	3,99 \pm 6,14	1,07 \pm 1,89	0,001

En la tabla anterior se muestra que en el análisis de las variables cuantitativas analizadas del global de la serie, sólo el número de nódulos linfáticos invadidos ha demostrado tener influencia en la recidiva ($p=0,001$).

F) Análisis de la recidiva en función de la vía de abordaje.

Tabla 30. Análisis de la recidiva por el abordaje quirúrgico transhiatal. Variables dependientes del paciente.

Esofagectomía transhiatal (n=64)		
VARIABLES	Recidiva	p
Sexo		
Hombre	27/55 (49,1%)	0,380
Mujer	3/9 (33,3%)	
Riesgo ASA		
ASA I	1/2 (50%)	0,934
ASA II	18/37 (48,6%)	
ASA III	11/25 (44%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	4/11 (36,4%)	0,531
ECOG 1	19/37 (51,4%)	
ECOG 2	6/15 (40%)	
ECOG 3	1/1 (100%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	22/45 (48,9%)	0,619
Si	8/19 (42,1%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	11/19 (57,9%)	0,251
Si	19/45 (42,2%)	

No hemos observado diferencias en el abordaje transhiatal en la incidencia de recidiva tumoral en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 31. Análisis de la recidiva por el abordaje transhiatal. Variables dependientes del tumor

Esofagectomía transhiatal (n=64)		
VARIABLES	Recidiva	p
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	18/41 (43,9%)	0,525
Si	12/23 (52,2%)	
Localización		
Esófago medio	5/11 (45,5%)	0,855
Esófago distal	6/11 (54,5%)	
Unión esofagogástrica	19/42 (45,2%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	10/20 (50%)	0,736
Adenocarcinoma	20/44 (45,5%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	5/14 (35,7%)	0,305
Mod diferenciado	15/34 (44,1%)	
Pobre diferenciado	10/16 (62,5%)	
Estadio T		
TX	2/9 (22,2%)	0,054
T1	5/15 (33,3%)	
T2	3/8 (37,5%)	
T3	16/28 (57,1%)	
T4	4/4 (100%)	
Margen tumoral libre		
Margen afecto	10/18 (55,6%)	0,384
Margen libre	20/46 (43,5%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	2/9 (22,2%)	0,011
Estadio IA	0/3 (0%)	
Estadio IB	3/7 (42,9%)	
Estadio IC	1/6 (16,7%)	
Estadio IIB	3/10 (30%)	
Estadio IIIA	2/4 (50%)	
Estadio IIIB	14/20 (70%)	
Estadio IVA	5/5 (100%)	
Invasión vascular		
No	12/34 (35,3%)	0,048
Si	18/30 (60%)	
Invasión perineural		
No	13/37 (35,1%)	0,028
Si	17/27 (63%)	
Nodos linfáticos		
No ganglios positivos	9/34 (26,5%)	0,001
Ganglios positivos	21/30 (70%)	
Porcentaje ganglios positivos		
0%	9/34 (26,5%)	0,001
1%-19%	9/16 (56,3%)	
20%-100%	12/14 (85,7%)	
Presencia de Barrett		
No	18/39 (46,2%)	0,885
Si	12/25 (48%)	
Morbilidad		
No	14/25 (56%)	0,242
Si	16/39 (41%)	
Morbilidad según Clavien		
Clavien-Dindo I-II (menores)	6/12 (50%)	0,447
Clavien-Dindo III-IV (mayores)	10/27 (37%)	

En la tabla anterior, hemos observado diferencias en el abordaje transhiatal en la incidencia de recidiva tumoral en las variables dependientes de tumor en: en el estadio tumoral ($p=0,011$), la presencia de invasión vascular ($p=0,048$), la presencia de invasión perineural ($p=0,028$), la presencia de ganglios linfáticos positivos ($p=0,001$) y el porcentaje de ganglios linfáticos positivos ($p=0,001$)

Tabla 32. Análisis de la recidiva del abordaje transhiatal en función de las variables cuantitativas

Variables	n=30 Si Libre de enf (media \pm DE)	n=34 No Libre de enf (media \pm DE)	p
Edad (años)	62,37 \pm 9,91	62,14 \pm 11,32	0,930
Peso (Kg)	67,63 \pm 11,9	69,14 \pm 14,78	0,645
Talla (cm)	168 \pm 7,15	166,6 \pm 7,44	0,426
IMC (Kg/m2)	23,89 \pm 17,55	24,86 \pm 4,88	0,357
Estancia (días)	23,97 \pm 4,83	23,72 \pm 16,63	0,952
Tamaño tumor (cm)	2,91 \pm 2,02	1,99 \pm 1,47	0,026
Nódulos extirpados	15,97 \pm 10,61	13,39 \pm 7,82	0,243
Nódulos invadidos	4,27 \pm 5,93	1,05 \pm 1,99	0,007

En la tabla anterior se muestra que en el análisis de las variables cuantitativas analizadas del abordaje transhiatal, ninguna ha demostrado tener influencia en la recidiva.

Tabla 33. Análisis de la recidiva por el abordaje transtorácico. Variables dependientes del paciente.

Esofaguetomía transtorácica (n=48)		
Variabes	Recidiva	p
Sexo		
Hombre	22/36 (61,1%)	0,865
Mujer	7/12 (58,3%)	
Riesgo ASA		
ASA I		0,867
ASA II	19/31 (61,3%)	
ASA III	10/17 (58,8%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	3/5 (60%)	0,472
ECOG 1	13/25 (52%)	
ECOG 2	11/16 (68,8%)	
ECOG 3	2/2 (100%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	15/20 (75%)	0,081
Si	14/28 (50%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	12/16 (75%)	0,144
Si	17/32 (53,1%)	

No hemos observado diferencias en el abordaje transtorácico en la incidencia de recidiva tumoral en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 34. Análisis de la recidiva por el abordaje transtorácico. Variables dependientes del tumor

Esofaguetomía transtorácica (n=48)		
VARIABLES	Recidiva	p
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	16/31 (51,6%)	0,092
Si	13/17 (76,5%)	
Localización		
Esófago medio	18/29 (62,1%)	0,801
Esófago distal	4/8 (50%)	
Unión esofagogástrica	7/11 (63,6%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	22/35 (62,9%)	0,571
Adenocarcinoma	7/13 (53,8%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	1/4 (25%)	0,282
Mod diferenciado	19/31 (61,3%)	
Pobre diferenciado	9/13 (69,2%)	
Estadio T		
TX	0/5 (0%)	0,005
T1	5/9 (55,6%)	
T2	3/8 (37,5%)	
T3	16/21 (76,2%)	
T4	5/5 (100%)	
Margen tumoral libre		
Margen afecto	9/13 (69,2%)	0,447
Margen libre	20/35 (57,1%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	0/5 (0%)	0,002
Estadio IA	0/1 (0%)	
Estadio IB	2/4 (50%)	
Estadio IC	2/4 (50%)	
Estadio IIB	8/10m(80%)	
Estadio IIIA	0/4 (0%)	
Estadio IIIB	14/17 (82,4%)	
Estadio IVA	3/3 (100%)	
Invasión vascular		
No	9/22 (40,9%)	0,011
Si	20/26 (76,9%)	
Invasión perineural		
No	11/24 (45,8%)	0,039
Si	18/24 (75%)	
Nodos linfáticos		
No ganglios positivos	12/24 (50%)	0,140
Ganglios positivos	17/24 (70,8%)	
Porcentaje ganglios positivos		
0%	12/24 (50%)	0,319
1%-19%	6/9 (66,7%)	
20%-100%	11/15 (73,3%)	
Presencia de Barrett		
No	26/42 (61,9%)	0,577
Si	3/6 (50%)	
Morbilidad		
No	5/6 (83,3%)	0,220
Si	24/42 (57,1%)	
Morbilidad según Clavien		
Clavien-Dindo I-II (menores)	9/12 (75%)	0,139
Clavien-Dindo III-IV (mayores)	15/30 (50%)	

En la tabla anterior, hemos observado diferencias en el abordaje transtorácico en la incidencia de recidiva tumoral en las variables dependientes de tumor en: en el estadio T ($p=0,005$), en el estadio tumoral ($p=0,002$), la presencia de invasión vascular ($p=0,011$) y en la presencia de invasión perineural ($p=0,039$).

Tabla 35. Análisis de la recidiva del abordaje transtorácico en función de las variables cuantitativas

VARIABLES	n=29 Si Libre de enf (media \pm DE)	n=19 No Libre de enf (media \pm DE)	p
Edad (años)	57,3 \pm 9,12	57,43 \pm 8,76	0,960
Peso (Kg)	65,1 \pm 12,14	69,86 \pm 14,75	0,214
Talla (cm)	165,2 \pm 6,93	164,19 \pm 7,75	0,628
IMC (Kg/m²)	24 \pm 5,03	25,95 \pm 5,63	0,202
Estancia (días)	26,3 \pm 21,32	27 \pm 18,16	0,903
Tamaño tumor (cm)	3,05 \pm 1,88	1,81 \pm 1,37	0,013
Nódulos extirpados	12,14 \pm 6,71	10,24 \pm 8,10	0,37
Nódulos invadidos	2,93 \pm 4,566	0,86 \pm 1,88	0,031

En la tabla anterior se muestra que en el análisis de las variables cuantitativas analizadas del abordaje transtorácico, ninguna ha demostrado tener influencia en la recidiva.

Tabla 36. Análisis de la recidiva por el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Variables dependientes del paciente.

Esofaguetomía en decúbito prono (n=36)		
Variables	Recidiva	p
Sexo		
Hombre	11/30 (36,7%)	0,541
Mujer	3/6 (50%)	
Riesgo ASA		
ASA II	6/18 (33,3%)	0,780
ASA III	7/16 (43,8%)	
ASA IV	1/2 (50%)	
Escala ECOG		
ECOG 0	2/12 (16,7%)	0,060
ECOG 1	11/19 (57,9%)	
ECOG 2	0/3 (0%)	
ECOG 3	1/2 (50%)	
Radioterapia Neoadyuvante		
No	8/23 (34,8%)	0,501
Si	6/13 (46,2%)	
Quimioterapia Neoadyuvante		
No	0/5 (0%)	0,055
Si	14/31 (45,2%)	

No hemos observado diferencias en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono en la incidencia de recidiva tumoral en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA.

Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 37. Análisis de la recidiva por el abordaje en decúbito prono. Variables dependientes del tumor.

Esofagectomía en decúbito prono (n=36)		
VARIABLES	Recidiva	p
Tamaño del tumor mayor de 3 cm		
No	8/21 (38,1%)	0,908
Si	6/15 (40%)	
Localización		
Esófago medio	3/6 (50%)	0,818
Esófago distal	2/5 (40%)	
Unión esofagogástrica	9/25 (36%)	
Tipo de tumor		
Escamoso	3/8 (37,5%)	0,927
Adenocarcinoma	11/28 (39,3%)	
Histología del tumor		
Bien diferenciado	4/10 (40%)	0,818
Mod diferenciado	8/19 (42,1%)	
Pobre diferenciado	2/7 (28,6%)	
Estadio T		
TX	2/3 (38,9%)	0,450
T1	0/3 (0%)	
T2	0/1 (0%)	
T3	11/26 (42,3%)	
T4	1/3 (33,3%)	
Margen tumoral libre		
Margen afecto	3/9 (33,3%)	0,693
Margen libre	11/27 (40,7%)	
Clasificación TNM		
Estadio 0	1/2 (50%)	0,319
Estadio IA	0/1 (0%)	
Estadio IB	0/1 (0%)	
Estadio IC	0/1 (0%)	
Estadio IIB	2/11 (18,2%)	
Estadio IIIA		
Estadio IIIB	8/16 (50%)	
Estadio IVA	3/4 (75%)	
Invasión vascular		
No	4/13 (30,8%)	0,452
Si	10/23 (43,5%)	
Invasión perineural		
No	9/17 (52,9%)	0,102
Si	5/19 (26,3%)	
Nodos linfáticos		
No ganglios positivos	2/15 (13,3%)	0,008
Ganglios positivos	12/21 (57,1%)	
Porcentaje ganglios positivos		
0%	1/15 (13,3%)	0,029
1%-19%	7/12 (58,3%)	
20%-100%	5/9 (55,6%)	
Presencia de Barrett		
No	12/31 (38,7%)	0,956
Si	2/5 (40%)	
Morbilidad		
No	3/6 (50%)	0,541
Si	11/30 (36,7%)	
Morbilidad según Clavien		
Clavien-Dindo I-II (menores)	4/17 (23,5%)	0,088
Clavien-Dindo III-IV (mayores)	7/13 (53,8%)	

En la tabla anterior, hemos observado diferencias en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono, en la incidencia de recidiva tumoral en las variables dependientes de tumor en: la presencia de ganglios linfáticos positivos ($p=0,008$), en el porcentaje de ganglios linfáticos positivos ($p=0,029$) y en la presencia de morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo ($p=0,088$).

Tabla 38. Análisis de la recidiva del abordaje en decúbito prono en función de las variables cuantitativas

VARIABLES	n=14 Si Libre de enf (media ± DE)	n=22 No Libre de enf (media ± DE)	P
Edad (años)	58 ± 13,19	60,13 ± 12,82	0,629
Peso (Kg)	67,64 ± 12,73	79,46 ± 20,66	0,061
Talla (cm)	166 ± 9,11	169,75 ± 6,48	0,148
IMC (Kg/m2)	24,55 ± 4,13	27,37 ± 6,35	0,147
Estancia (días)	21,14 ± 8,52	23 ± 23,41	0,778
Tamaño tumor (cm)	2,87 ± 2,03	2,83 ± 1,57	0,938
Nódulos extirpados	18 ± 10,34	20,08 ± 10,98	0,568
Nódulos invadidos	5,57 ± 8,97	1,29 ± 1,92	0,101

En la tabla anterior se muestra que en el análisis de las variables cuantitativas analizadas del abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono, ninguna ha demostrado tener influencia en la recidiva.

G) Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la esofagectomía a 1-3-5 años (Kaplan-Meier)

La media de seguimiento de los 162 pacientes que habían sobrevivido a la cirugía fue de 30 ± 46 meses. Han fallecido 111 pacientes (68,5%), permaneciendo vivos al final del estudio 51 pacientes, lo que representa una supervivencia bruta del 31,5%.

Tabla 39. Supervivencia actuarial y libre de enfermedad de la serie global.

Esofagectomía (n=162)	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento (meses), Me\pmRI
Supervivencia actuarial	63,9 %	36,4 %	27,2 %	16 \pm 36
Supervivencia libre de enfermedad	63,4 %	34,2 %	24,9 %	

Tabla 40. Supervivencia actuarial y libre de enfermedad del abordaje.

	1 año, %	3 año, %	5 año, %	Seguimiento (meses), Me\pmRI
Transhiatal (n=73)				
Supervivencia actuarial	68%	43,1%	32,9%	22 \pm 46
Supervivencia libre de enfermedad	68%	41,7%	30,4%	
Transtorácica (n=51)				
Supervivencia actuarial	62,7%	24,9%	18,7%	18 \pm 27
Supervivencia libre de enfermedad	62,7%	24,9%	18,7%	
Mínimamente invasiva en decúbito prono (n=38)				
Supervivencia actuarial	55,5%	46,3%	34,7%	9 \pm 14
Supervivencia libre de enfermedad	53%	39,7%	19,9%	

1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad supervivencia de la serie y vía de abordaje

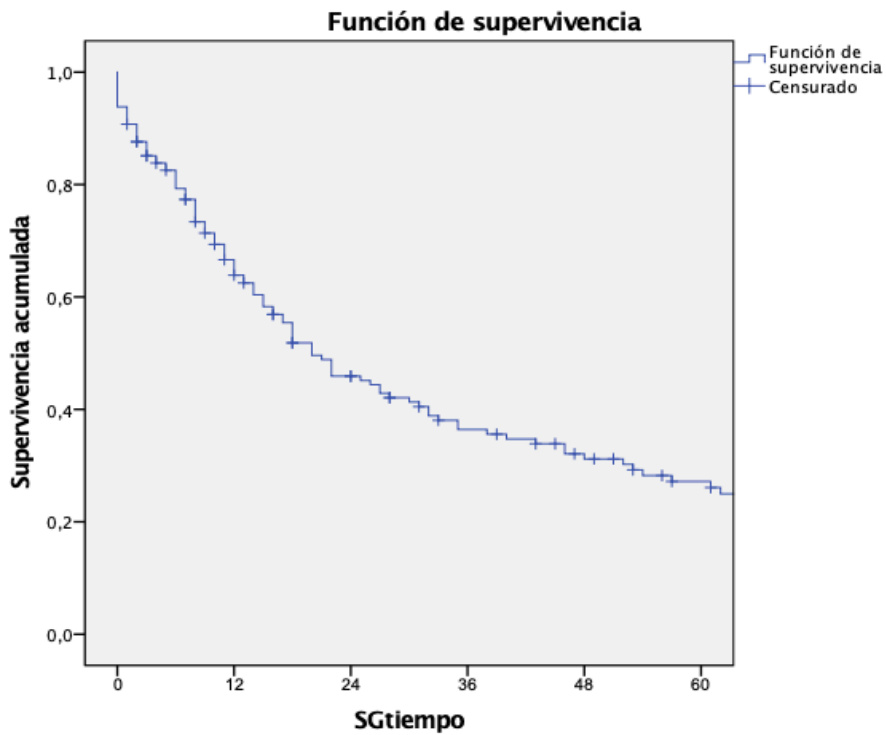


Gráfico 3. Supervivencia global de la serie.

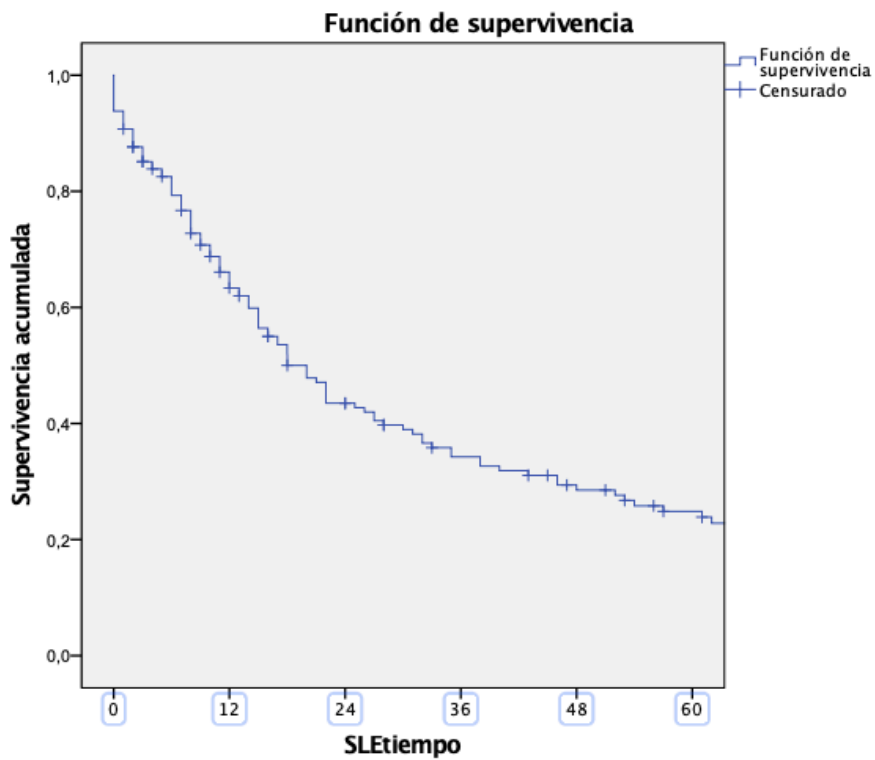


Gráfico 4. Supervivencia libre de enfermedad de la serie.

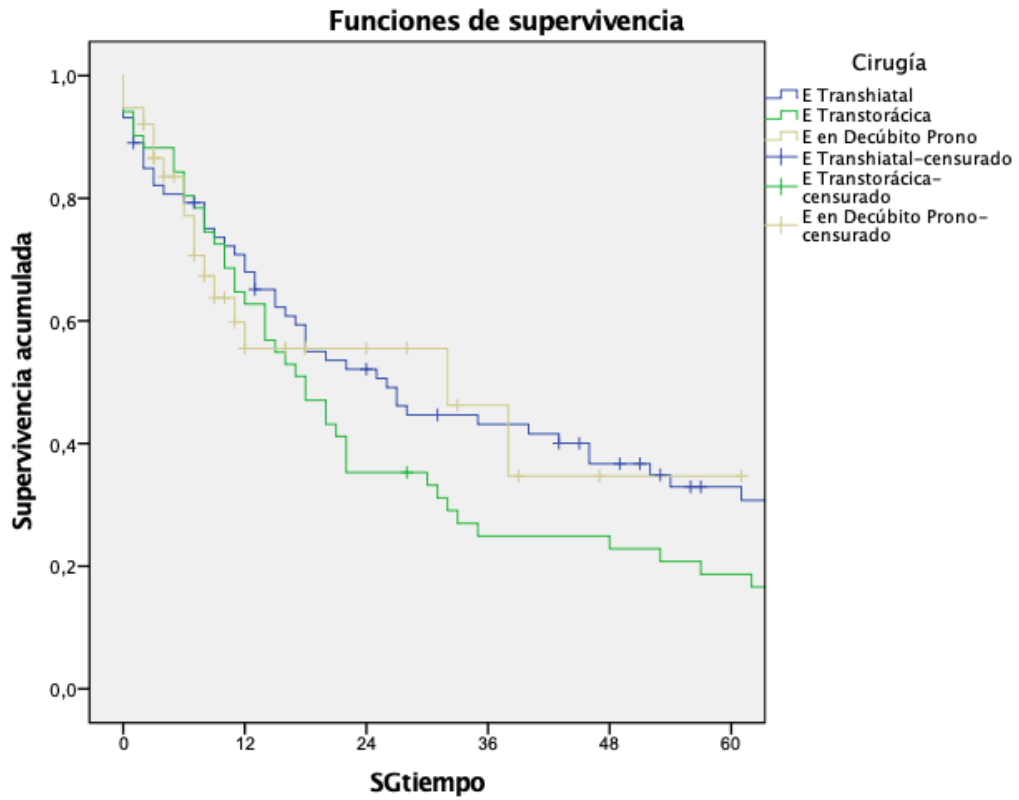


Gráfico 5. Supervivencia global en función de la vía de abordaje.

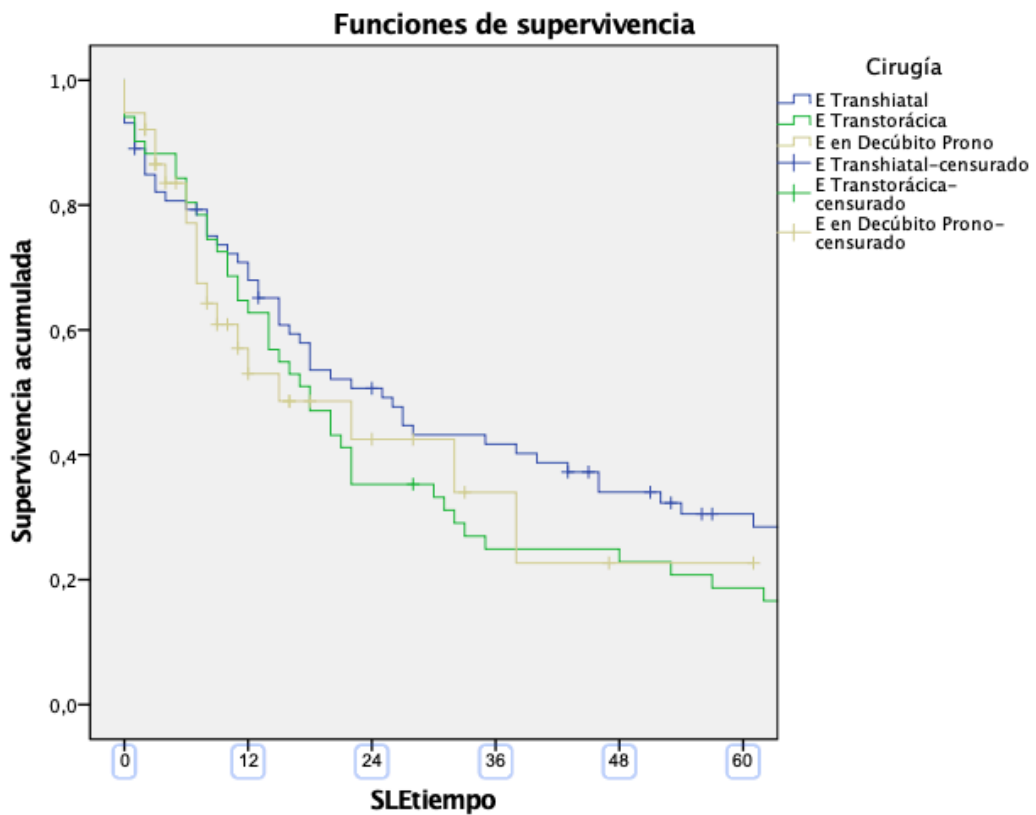


Gráfico 6. Supervivencia libre de enfermedad según la vía de abordaje.

2. Análisis univariante respecto a la supervivencia de la serie global.

Tabla 41. Análisis univariante de la supervivencia actuarial y libre de enfermedad de la serie. Factores dependientes del paciente, de la neoadyuvancia y de la esofagectomía.

Variabes	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores del paciente									
Sexo									
Hombre	134 (82,7%)	62,7 %	36,5 %	25,5 %	0,279	62,7 %	35,1 %	23,7 %	0,492
Mujer	28 (17,3%)	69,8 %	36,9 %	0 %		66,8 %	31,4 %	0 %	
Escala ECOG									
ECOG 0	29 (17,9%)	80 %	51,9 %	41,6%	0,096	80 %	46,4 %	37,1 %	0,202
ECOG 1	90 (55,5%)	60,1 %	38,4 %	28,5 %		59,2 %	35,7 %	25,3 %	
ECOG 2	38 (23,5%)	62,6 %	27,2 %	19,1 %		62,6 %	27,2 %	19,1 %	
ECOG 3	5 (3,1%)	60 %	0 %	0 %		60 %	0 %	0 %	
Riesgo ASA									
ASA I-II	98 (60,5%)	63,8 %	33,5 %	25,7 %	0,867	63,8 %	31,3 %	24 %	0,988
ASA III-IV	64 (39,5%)	64 %	41 %	29,4 %		62,6 %	38,6 %	26 %	
De la neoadyuvancia									
Radioterapia Neoadyuvante									
No	100 (61,7%)	61,4 %	37,2 %	29,8 %	0,937	61,4 %	34,1 %	26,2 %	0,869
Si	62 (38,3%)	68 %	35,4 %	23 %		66,6 %	34,7 %	22,5 %	
Quimioterapia Neoadyuvante									
No	45 (28,1%)	51,8 %	32,2 %	23,8 %	0,325	51,8 %	32,2 %	23,8 %	0,588
Si	115 (71,9%)	68,9 %	37,6 %	29,1 %		68,1 %	34,5 %	25,7 %	
Del abordaje quirúrgico									
E Transhiatal	73 (45,1%)	68 %	43,1 %	32,9 %	0,240	68 %	41,7 %	30,5 %	0,343
E Transtorácica	51 (38,5%)	62,7 %	24,9 %	18,7 %		62,7 %	24,9 %	18,7 %	
E en Prono	38 (23,4%)	55,5 %	46,3%	34,7 %		53 %	39,7%	19,9%	

No hemos observado diferencias en el global de la serie en la supervivencia actuarial ni el la libre de enfermedad en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 42. Análisis univariante de la supervivencia actuarial y libre de enfermedad de la serie. Factores dependientes del tumor.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Tamaño del tumor > 3 cm									
No	101 (62,3%)	68,3 %	42,2 %	30,3 %	0,068	67,4 %	39,4 %	28,3 %	0,059
Si	61 (37,7%)	55,9 %	26,6 %	22,1 %		55,9 %	25,4 %	19,1 %	
Localización del tumor									
Unión EG	88 (54,2%)	64,3 %	43,6 %	38,2 %	0,137	64,3 %	39,8 %	33,2 %	0,188
Esófago medio	48 (29,6%)	61,4 %	24,4 %	13,7 %		59,8 %	23,7 %	13,4 %	
Esófago distal	26 (17,2%)	68 %	38,2 %	23,9 %		68 %	38,2 %	23,9 %	
Invasión ganglionar									
No	79 (48,7%)	70 %	48,5 %	36,9 %	0,005	70 %	48,5 %	36,9 %	0,001
Si	83 (51,3%)	57,8 %	24,7 %	18 %		56,8 %	20,9 %	13,9 %	
Grado de afectación ganglionar									
0 %	79 (48,7%)	70 %	48,5 %	36,9 %	0,001	70 %	48,5 %	36,9 %	0,001
1-19 %	41 (25,4%)	73,9 %	40,2 %	32 %		71,6 %	31,5 %	22,9 %	
20-100 %	42 (25,9%)	42,9 %	10,8 %	5,4 %		42,9 %	10,8 %	5,4 %	
Tipo de resección									
R0	121 (74,7%)	68,9 %	42,8 %	34,1 %	0,001	68,1 %	39,9 %	31,8 %	0,001
R1	41 (25,3%)	49,2 %	17,5 %	7,3 %		49,2 %	17,5 %	5,8 %	
Estadio tumoral									
Estadio 0	17 (10,5%)	64,2 %	57 %	42,8 %	0,001	64,2 %	57 %	42,8 %	0,001
Estadio IA	6 (3,7%)	83,3 %	83,3 %	41,7 %		83,3 %	83,3 %	41,7 %	
Estadio IB	14 (8,7%)	71,4 %	49 %	40,8 %		71,4 %	49 %	40,8 %	
Estadio IC	12 (7,5%)	91,7 %	47,6 %	38,1 %		91,7 %	47,6 %	38,1 %	
Estadio IIB	32 (19,7%)	66,8 %	41,8 %	33,4 %		64,1 %	37,1 %	29,7 %	
Estadio IIIA	9 (5,5%)	66,7 %	66,7 %	55,6 %		66,7 %	66,7 %	55,6 %	
Estadio IIIB	59 (36,4%)	60 %	19,7 %	12,5 %		60 %	16,7 %	8,3 %	
Estadio IVA	13 (8%)	30,8 %	0 %	0 %		30,8 %	0 %	0 %	
Presencia de Barrett									
No	121 (74,7%)	66,7 %	33,6 %	24,8 %	0,791	65,9 %	31,7 %	23,3 %	0,907
Sí	41 (25,3%)	56,1 %	42,8 %	33,3 %		56,1 %	40,3 %	28,5 %	
Tipo celular									
Adenocarcinom	96 (59,2%)	60,2 %	39,8 %	31,2 %	0,815	60,2 %	36,3 %	26,9 %	0,637
Escamoso	66 (40,8%)	69,2 %	32,8 %	23,2 %		67,9 %	32,2 %	22,7 %	
Grado de diferenciación									
Bien dif	29 (17,9%)	70,5 %	56 %	48 %	0,006	66,9 %	44,8 %	38,4 %	0,040
Moderada dif	93 (57,4%)	67,6 %	40,2 %	28,1 %		67,6 %	39,3 %	26,4 %	
Pobre dif	40 (24,7%)	50,7 %	15,1 %	12,1 %		50,7 %	15,1 %	12,1 %	
Invasión vascular									
No	74 (45,7%)	67,6 %	48,3 %	40,5 %	0,004	66,4 %	45,9 %	38,5 %	0,002
Sí	88 (54,3%)	60,7 %	26,2 %	15,5 %		60,7 %	24,2 %	13,1 %	
Invasión perineural									
No	85 (52,5%)	63,5	41,8 %	33,8 %	0,165	62,5 %	38,7 %	31,3 %	0,182
Sí	77 (47,5%)	64,3 %	29,7 %	18,6 %		64,3 %	28,7 %	16,5 %	

Hemos observado diferencias en el global de la serie en la supervivencia actuarial en la invasión ganglionar ($p=0,005$), en el grado de afectación ganglionar ($p=0,001$), en el margen de resección R0 vs R1 ($p=0,001$), en el estadio tumoral ($p=0,001$), en el grado de diferenciación celular ($p=0,006$) y en la presencia de invasión vascular ($p=0,004$).

En la supervivencia libre de enfermedad hemos observado diferencias en la invasión ganglionar ($p=0,001$), en el grado de afectación ganglionar ($p=0,001$), en el margen de resección R0 vs R1 ($p=0,001$), en el estadio tumoral ($p=0,001$), en el grado de diferenciación celular ($p=0,040$) y en la presencia de invasión vascular ($p=0,002$).

Tabla 43. Análisis univariante de la supervivencia actuarial y libre de enfermedad de la serie. Factores dependientes de la morbilidad y de la recidiva.

VARIABLES	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Presencia de comorbilidad									
No	37 (25,2%)	80,8 %	54,6 %	39,7 %	0,025	80,8 %	49,5 %	29,1 %	0,075
SI	110 (74,8%)	66,8%	34,8%	23%		66%	33,4%	22,1 %	
Complicaciones según Clavien									
Menor	41 (37,3%)	65,2 %	30,9 %	9,3 %	0,477	63 %	29,8 %	9 %	0,074
Mayor	69 (62,7%)	67,8 %	36,7 %	27,2 %		67,8 %	35,3 %	26,2 %	
Presencia de recidiva									
No	88 (54,3%)	64 %	52,7 %	46,3 %	0,001	64 %	52,7 %	41,3 %	0,001
Sí	74 (45,7%)	64,6 %	22,3 %	11 %		63,5 %	18,9 %	8,1 %	
Tipo de recidiva local/a distancia									
locorregional	38 (23,5%)	68,4%	23,7%	10,5%	0,757	63,2%	23,7%	10,5%	0,1
a distancia	36 (22,2%)	63,2%	20,7%	13%		63,9%	13,9%	5,6%	
Localización de la recidiva									
Mediastínica	20 (27%)	75%	30%	20%	0,033	75%	30%	20%	0,002
Mediastínica y Vertebral	18 (24,3%)	50%	16,7%	0%		50%	16,7%	0 %	
Mediastínica y Hepática (mixta)	4 (5,4%)	75%	0%	0%		75%	0%	0%	
Peritoneal	14 (18,9%)	50%	28,6%	28,6%		50%	21,4%	7,1%	
Pulmonar	8 (10,8%)	75%	60%	0%		62,5%	25%	0%	
Hepática	5 (6,8%)	60%	0%	0%		60%	0%	0%	
Ósea	5 (6,8%)	80%	0%	0%		80%	0 %	0 %	

Hemos observado diferencias en el global de la serie en la supervivencia actuarial en la presencia de recidiva ($p=0,001$) y en su localización ($p=0,033$). En la supervivencia libre de enfermedad hemos observado diferencias en la presencia de recidiva ($p=0,001$), y en la localización de la misma ($p=0,002$).

3. Análisis de la supervivencia dependiendo del abordaje

3.1. Análisis de la supervivencia global en el abordaje transhiatal

Tabla 44. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes del paciente.

Variables	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores del paciente									
Sexo									
Hombre	64 (87,7%)	68,2 %	51,7 %	29,6 %	0,150	65 %	50,1 %	22,4 %	0,094
Mujer	9 (12,3%)	88,9 %	55,6 %	55,6 %		88,9 %	55,6 %	55,6 %	
Escala ECOG									
ECOG 0	12 (16,4%)	91,7 %	71,3 %	61,1%	0,035	91,7 %	71,3 %	61,1%	0,063
ECOG 1	43 (58,9%)	72,1 %	50,6 %	36,1 %		67,4 %	48,2 %	26,1 %	
ECOG 2	17 (23,3%)	58,8 %	47,1 %	11,8 %		58,8 %	47,1 %	11,8 %	
ECOG 3	1 (1,4%)	60 %	0 %	0 %		0 %	0 %	0 %	
Riesgo ASA									
ASA I-II	45 (61,6%)	68 %	46,9 %	33,4 %	0,725	68 %	44,6 %	24,4 %	0,606
ASA III-IV	28 (27,4%)	75 %	60,3 %	32,7 %		67,9%	60,3 %	29,7%	
De la neoadyuvancia									
Radioterapia Neoadyuvante									
No	53 (72,6%)	61,7%	40,5%	31,7%	0,213	61,7%	38,6%	28,4%	0,204
Si	20 (27,4%)	84,7%	49,7%	36,2%		84,7%	49,7%	36,2%	
Quimioterapia Neoadyuvante									
No	24 (32,8%)	41,7%	33,3%	17,5%	0,020	41,7%	33,3%	17,5%	0,067
Si	49 (67,2%)	81,2%	47,8%	40,2%		81,2%	45,7%	36,3%	

No hemos observado diferencias en el abordaje transhiatal en la supervivencia actuarial ni el la libre de enfermedad en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA. Existen diferencias significativas en la supervivencia global en el abordaje transhiatal en función del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 45. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes del tumor.

Variablen	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Tamaño del tumor > 3 cm									
No	47 (64,4%)	73,8 %	48,4%	35,2%	0,222	73,8 %	46,1%	33,6%	0,244
Si	26 (35,6%)	57,7%	33,8%	29,6 %		57,7%	33,8%	25,4 %	
Localización del tumor									
Unión EG	49 (67,2%)	68,8%	44,5%	39,8%	0,718	64,5%	42,3%	35,6%	0,579
Esófago medio	12 (16,4%)	75%	48,6%	25,9%		75%	48,6%	25,9%	
Esófago distal	12 (16,4%)	75%	33,3%	11,1%		75%	33,3%	11,1%	
Invasión ganglionar									
No	37 (50,7%)	77,9%	60,2%	43,2%	0,011	77,9%	60,2%	43,2%	0,002
Si	36 (49,3%)	57,8%	26%	22,8%		57,8 %	23,1%	17,3%	
Grado de afectación ganglionar									
0 %	37 (50,7%)	77,9%	60,2%	43,2%	0,001	77,9%	60,2%	43,2%	0,001
1-19 %	19 (26%)	78,6%	44,9%	44,9%		78,6%	39,3%	33,7%	
20-100 %	17 (23,3%)	35,3%	5,9%	0%		35,3%	5,9%	0%	
Grado de resección									
R0	54 (74%)	75,5%	49,3%	40%	0,019	75,5%	47,4%	38,4%	0,011
R1	19 (26%)	47,4 %	26,3%	14%		47,4%	26,3%	10,5 %	
Estadio tumoral									
Estadio 0	10	80%	68,6%	57,1%	0,001	80%	68,6%	57,1%	0,001
Estadio IA	3 (4,1%)	50%	50%	50%		50%	50%	50%	
Estadio IB	8 (10,9%)	75%	50%	37,5%		75%	50%	37,5%	
Estadio IC	6 (8,3%)	83,3%	62,5%	41,7%		83,3%	62,5%	41,7%	
Estadio IIB	11 (15%)	63,6 %	53%	53%		63,6%	45,5%	45,5%	
Estadio IIIA	4 (5,4%)	75%	75%	75%		75%	75%	75%	
Estadio IIIB	25	51%	17%	12,8%		51%	17%	8,5%	
Estadio IVA	6 (8,3%)	50%	0%	0%		50%	0%	0%	
Presencia de Barrett									
No	44 (60,3%)	76,8%	41,6%	30,8%	0,931	76,8%	41,6%	30,8%	0,757
Sí	29 (39,7%)	62,1%	44,8%	36,5%		62,1 %	41,4%	30,2%	
Tipo celular									
Adenocarcinom	51 (69,9%)	63,8%	42,6%	35,6%	0,684	63,8%	40,5%	31,7%	0,627
Escamoso	22 (30,1%)	77,3%	44,1%	28%		77,3%	44,1%	28%	
Grado de diferenciación									
Bien dif	15 (20,5%)	86,2%	71,1%	60,9%	0,006	86,2%	63,2%	54,2%	0,022
Moderada dif	39 (53,5)	76,7%	47,1%	31,7%		76, %	47,1%	29,2%	
Pobre dif	19 (26%)	36,8%	15,8%	15,8%		36,8%	15,8%	15,8%	
Invasión vascular									
No	37 (50,7%)	80,7%	63,1%	50%	0,001	80,7%	63,1%	50%	0,001
Sí	36 (49,3%)	54,9%	23,1%	15,8%		54,9%	20,2%	10,8%	
Invasión perineural									
No	41 (56,2%)	77,7%	56,9%	42,4%	0,009	77,7%	54,4%	40,6%	0,010
Sí	32 (43,8%)	55,4%	25,1%	21,5%		55,4%	25,1%	17,9%	

Hemos observado diferencias en el abordaje transhiatal en la supervivencia actuarial en el grado de afectación ganglionar (p=0,001), en el estadio tumoral (p=0,001), en el grado de diferenciación celular (p=0,006), en la presencia de invasión vascular (p=0,004) y la perineural (p=0,009).

En la supervivencia libre de enfermedad hemos observado diferencias en la invasión ganglionar (p=0,002), en el grado de afectación ganglionar (p=0,001), en el margen de resección R0 vs R1 (p=0,011), en el estadio tumoral (p=0,001), en el grado de diferenciación celular (p=0,022), en la presencia de invasión vascular (p=0,001) y la perineural (p=0,010).

Tabla 46. Análisis de la supervivencia según el abordaje transhiatal. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.

VARIABLES	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Presencia de comorbilidad									
No	25 (39,1%)	83,5%	53,9%	39,3%	0,379	83,5%	53,9%	30,3%	0,451
SI	39 (60,9%)	73,7%	46,3%	31,9%		73,7%	43,7%	30,1%	
Complicaciones según Clavien									
Menor	12 (18,7%)	66,7%	38,1%	0%	0,349	66,7%	38,1%	0%	0,462
Mayor	27 (42,2%)	76,9%	49,7%	40,5%		76,9%	46,2%	37,6%	
Presencia de recidiva									
No	43 (58,9%)	66,9%	56,4%	46,1%	0,015	66,9%	56,4%	46,1%	0,001
Sí	30 (41,1%)	70%	26,3%	11,3 %		70%	23,3%	6,7%	
Presencia de recidiva local/a distancia									
locorregional	14 (46,6%)	64,3%	21,4%	0%	0,427	64,3%	21,4%	0%	0,864
a distancia	16 (53,4%)	75%	31,3%	23,4%		75%	25%	12,5%	
Localización de la recidiva									
Mediastínica	8 (26,7%)	75%	25%	0%	0,171	75%	25%	0%	0,056
Mediastínica Vertebral	6 (20%)	50%	16,7%	0%		50 %	16,7 %	0 %	
Mediastínica Hepática (Mixta)	1 (3,3%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Peritoneal	7 (23,3%)	71,4%	42,9%	42,9%		71,4%	42,9%	14,3%	
Pulmonar	4 (13,3%)	75%	50%	0%		75 %	25 %	0 %	
Hepática	2 (6,7%)	50 %	0%	0%		50%	0%	0%	
Ósea	2 (6,7%)	50 %	0%	0%		50 %	0 %	0 %	

Hemos observado diferencias en el abordaje transhiatal en la supervivencia actuarial y en la libre de enfermedad en la presencia de recidiva (p=0,015).

3.2. Análisis de la supervivencia global en el abordaje transtorácico.

Tabla 47. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácico. Factores dependientes del paciente.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes del paciente									
Sexo									
Hombre	38 (74,5 %)	65,8%	28,5%	20%	0,722	65,8%	28,5%	20%	0,542
Mujer	13 (25,5 %)	53,8%	15,4%	15,4%		53,8%	15,4%	0 %	
Escala ECOG									
ECOG 0	5 (9,8%)	40%	20%	0%	0,581	40%	20%	0 %	0,640
ECOG 1	26 (50,9%)	57,7%	34,6%	17,3%		57,7%	34,6%	17,3%	
ECOG 2	18 (35,4%)	72,2%	38,9%	27,8%		72,2%	38,9%	27,8%	
ECOG 3	2 (3,9%)	50%	0%	0%		50 %	0 %	0 %	
Riesgo ASA									
ASA I-II	33 (64,6%)	63,6 %	39,2%	16,3%	0,457	63,6 %	39,2%	16,3 %	0,357
ASA III-IV	18 (35,4%)	61,1%	22,2%	22,2%		61,1 %	22,2 %	16,7 %	
Dependiente de la neoadyuvancia									
Radioterapia Neoadyuvante									
No	22 (43,1 %)	63,6%	40,9%	22,7%	0,339	63,6%	40,9%	22,7%	0,389
Si	29 (56,9 %)	62,1%	27,2%	15,5%		62,1%	27,2%	15,5%	
Quimioterapia Neoadyuvante									
No	18 (35,4%)	61,1%	38,9%	22,2%	0,570	61,1%	38,9%	22,2%	0,669
Si	33 (64,6%)	63,6%	30%	16,7%		63,6%	30%	16,7%	

No hemos observado diferencias en el abordaje transtorácico en la supervivencia actuarial ni en la libre de enfermedad en función del sexo, el estado funcional ECOG ni el riesgo quirúrgico ASA.

Tampoco existen diferencias en función del tratamiento neoadyuvante.

Tabla 48. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácico. Factores dependientes del tumor.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Tamaño del tumor > 3 cm									
No	33 (64,6%)	63,6 %	39,4%	19,7%	0,651	63,3%	29,5%	19,7%	0,499
Si	18 (35,4%)	61,1%	22,2%	16,7%		61,1%	16,7%	16,7%	
Localización del tumor									
Unión EG	12 (23,5%)	66,7%	41,7%	31,3%	0,222	66,7%	31,3%	31,3%	0,154
Esófago medio	30 (58,9%)	60%	16,7%	10%		60%	16,7%	10%	
Esófago distal	9 (17,6%)	66,7%	44,4%	33,3%		66,7%	44,4%	33,3%	
Invasión ganglionar									
No	27 (52,9 %)	55,6%	24,7%	20,6%	0,755	55,6%	24,7%	20,6%	0,663
Si	24 (47,1%)	70,8%	25%	16,7%		70,8%	25%	16,7 %	
Grado de afectación ganglionar									
0 %	27 (52,9 %)	55,6%	24,7%	20,6%	0,931	55,6%	24,7%	20,6%	0,891
1-19 %	9 (17,6%)	77,8%	33,3%	22,2%		77,8%	33,3%	22,2%	
20-100 %	15 (29,4%)	66,7%	20%	13,3%		66,7%	20%	13,3%	
Tipo de resección									
R0	38 (74,5 %)	63,2%	31%	25,4%	0,062	63,2%	31%	25,4%	0,062
R1	13 (25,5 %)	61,5%	7,7%	0 %		61,5%	7,7%	0 %	
Estadio tumoral									
Estadio 0	5 (9,8%)	40%	40%	20%	0,487	40%	40%	20%	0,403
Estadio IA	2 (3,9%)	50%	0%	0 %		50%	0%	0%	
Estadio IB	5 (9,8%)	60%	40%	0%		60%	40%	0%	
Estadio IC	5 (9,8%)	80%	20%	20 %		80%	20%	20%	
Estadio IIB	10 (19,6%)	60%	20%	10%		60%	20%	10%	
Estadio IIIA	4 (7,8 %)	50%	50%	50%		50%	50%	50 %	
Estadio IIIB	17 (33,2%)	76,5%	17,6%	11,8%		76,5%	17,6%	11,8%	
Estadio IVA	3 (5,7%)	33,3%	0 %	0 %		33,3%	0 %	0 %	
Presencia de Barrett									
No	45 (88,2%)	64,4%	21,4%	16,7%	0,667	64,4%	21,4%	16,7%	0,965
Sí	6 (17,8 %)	50%	50%	33,3%		50%	50%	33,3%	
Tipo celular									
Adenocarcinoma	15 (29,4 %)	53,3%	25%	16,7%	0,317	53,3%	25%	16,7%	0,346
Escamoso	36 (70,6%)	66,7%	25%	19,4%		66,7%	25%	19,4%	
Grado de diferenciación									
Bien dif	4 (7,8 %)	25%	0%	0%	0,104	25%	0%	0%	0,104
Moderada dif	34 (66,7 %)	61,8%	32,1%	25,7%		61,8%	32,1%	25,7%	
Pobre dif	13 (25,5 %)	76,9%	15,4%	7,7%		76,9%	15,4%	7,7%	
Invasión vascular									
No	24 (47,1%)	50 %	23,8%	23,8%	0,889	50 %	23,8%	23,8%	0,971
Sí	27 (52,9 %)	74,1%	25,9%	14,8%		74,1%	25,9%	14,8%	
Invasión perineural									
No	26 (50,9%)	50%	23,1%	23,1%	0,648	50%	23,1%	23,1%	0,779
Sí	25 (49,1%)	76%	26,7%	13,3%		76%	26,7%	13,3%	

No hemos observado diferencias en el abordaje transtorácico en la supervivencia actuarial ni en la libre de enfermedad en función de las variables relacionadas con el tumor.

Tabla 49. Análisis de la supervivencia según el abordaje transtorácico. Factores dependientes de la morbilidad y la recidiva.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Presencia de comorbilidad									
No	6 (12,5%)	66,7%	33,3%	16,7%	0,642	66,7%	33,3%	16,7%	0,601
SI	42 (87,5%)	66,7%	25,5%	17,9%		66,7%	33,2%	17,9%	
Complicaciones según Clavien									
Menor	12 (25%)	66,7%	16,7%	8,3%	0,499	66,7%	16,7%	8,3%	0,324
Mayor	30 (62,5%)	66,7%	29,1%	21,8%		66,7%	29,1%	21,8%	
Presencia de recidiva									
No	21 (41,2%)	47,6%	32,1%	21,4%	0,555	47,6%	32,1%	21,4%	0,447
Sí	30 (58,8 %)	73,3%	20%	13,3%		73,3%	20%	13,3%	
Recidiva local/a distancia									
locorregional	22 (73,3%)	68,7%	27,3%	18,2%	0,230	68,2%	27,3%	18,2%	0,230
a distancia	8 (26,7%)	87,5%	0%	0%		87,5%	0%	0%	
Localización de la recidiva									
Mediastínica	11 (36,7%)	81,8%	36,4%	36,4%	0,011	81,8%	36,4%	36,4%	0,011
Mediastínica y Vertebral	11 (36,7%)	54,5%	18,2%	0%		54,5%	18,2%	0%	
Mediastínica y Hepática Mixta)	2 (6,7%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Peritoneal	1 (3,3%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Pulmonar	1 (3,3%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Hepática	1 (3,3%)	0 %	0 %	0 %		0 %	0 %	0 %	
Ósea	3 (10%)	66,7%	0%	0%		66,7%	0%	0%	

Hemos observado diferencias en el abordaje transtorácico en la supervivencia actuarial y en la supervivencia libre de enfermedad en la localización de la recidiva ($p=0,011$) y ($p=0,011$), respectivamente.

3.3. Análisis de la supervivencia global en decúbito prono

Tabla 50. Análisis de la supervivencia según el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono. Factores dependientes del paciente.

Variables	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Factores dependientes del paciente									
Sexo									
Hombre	32 (84,2%)	51,4%	51,4%	25,7%	0,200	51,4%	46,2%	23,1%	0,919
Mujer	6 (15,8%)	80%	80%	80%		60%	30%	30%	
Escala ECOG									
ECOG 0	12 (31,6%)	91,7%	45,8%	45,8%	0,028	91,7%	0%	0%	0,035
ECOG 1	21 (55,3%)	45,9%	45,9%	30,6%		42,1%	36%	24%	
ECOG 2	3 (7,9%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
ECOG 3	2 (5,2%)	50%	0%	0%		50%	0%	0%	
Riesgo ASA									
ASA I-II	20 (52,6%)	53,5%	35,6%	35,6%	0,611	53,5%	20%	20%	0,718
ASA III-IV	18 (47,4%)	58,7%	58,7%	29,4%		53,4%	44,5%	22,2%	
Dependiente de la neoadyuvancia									
Radioterapia Neoadyuvante									
No	25 (65,8%)	58,1%	43,6%	43,6%	0,875	58,1%	38,1%	25,4%	0,707
Si	13 (34,2%)	50,8%	50,8%	25,4%		45,7%	45,7%	22,9%	
Quimioterapia Neoadyuvante									
No	5 (13,2%)	75%	0%	0%	0,460	75%	0%	0%	0,310
Si	33 (86,8%)	53,4%	42,7%	28,5%		50,7%	29,3%	14,7%	

No hemos observado diferencias en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono en la supervivencia actuarial en función del sexo, el estado funcional ECOG, el riesgo quirúrgico ASA ni en función del tratamiento neoadyuvante.

Existen diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono en función del estado funcional ECOG.

Tabla 51. Análisis de la supervivencia según el abordaje en decúbito prono. Factores dependientes del tumor.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Tamaño del tumor > 3 cm									
No	21 (55,3%)	62,9%	62,9%	62,9%	0,045	58,9%	47,1%	47,1%	0,077
Si	17 (44,7%)	41,9%	27,9%	0%		41,9 %	20,9%	0%	
Localización del tumor									
Unión EG	27 (71,1%)	62,5%	50%	33,3%	0,734	62,5 %	36,5%	18,3%	0,362
Esófago medio	6 (15,8%)	44,4%	0%	0%		33,3%	0%	0%	
Esófago distal	5 (13,1%)	37,5%	37,5 %	37,5%		37,5%	37,5%	37,5%	
Invasión ganglionar									
No	15 (39,5%)	76,2%	76,2%	76,2%	0,010	76,2%	76,2%	76,2%	0,001
Si	23 (60,5%)	39,2%	26,1%	13,1%		35,3 %	9,4%	0 %	
Grado de afectación ganglionar									
0 %	15 (39,5%)	76,2%	76,2%	76,2%	0,002	76,2%	76,2%	76,2%	0,001
1-19 %	13 (34,2%)	60,4%	40,3%	20,1%		52,9%	13,2%	0%	
20-100 %	10 (26,3%)	13,5%	0%	0%		13,5%	0%	0%	
Grado de resección									
R0	29 (76,3%)	62,5%	52,1%	39,1%	0,115	59,2%	37,7%	25,1 %	0,168
R1	9 (26,4%)	30,5%	0 %	0 %		30,5%	0 %	0 %	
Estadio tumoral									
Estadio 0	2 (5,3%)	0 %	0 %	0 %	0,001	0%	0%	0%	0,001
Estadio IA	1 (2,6%)	80 %	0 %	0 %		0 %	0 %	0 %	
Estadio IB	1 (2,6%)	80 %	0 %	0 %		70 %	0 %	0 %	
Estadio IC	1 (2,6%)	80 %	20 %	20 %		0 %	0 %	0 %	
Estadio IIB	11 (28,9%)	80%	0%	0%		70%	0%	0%	
Estadio IIIA	1 (2,6%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Estadio IIIB	17 (44,8%)	54,3%	36,2%	18,1%		54,3%	14,5%	0%	
Estadio IVA	4 (10,6%)	0%	0%	0%		0 %	0 %	0 %	
Presencia de Barrett									
No	32 (84,2%)	62,2%	51,9%	38,9%	0,228	58,8%	37,4%	24,9%	0,329
Sí	6 (15,8%)	33,3 %	0 %	0 %		33,3%	0 %	0 %	
Tipo celular									
Adenocarcinoma	30 (78,9%)	55,9%	44,7%	29,8%	0,715	55,9%	31,5%	15,7 %	0,831
Escamoso	8 (21,1%)	60%	60%	60%		50%	50%	50%	
Grado de diferenciación									
Bien dif	10 (26,3%)	63%	63%	63%	0,292	54%	36%	36%	0,548
Moderada dif	20 (52,6%)	57,1%	42,8%	21,4%		57,1%	35,7%	17,8%	
Pobre dif	8 (21,1%)	40 %	40 %	40 %		40 %	40 %	40 %	
Invasión vascular									
No	13 (34,2%)	58,2%	58,2%	58,2%	0,301	51,7%	34,5%	34,5%	0,711
Sí	25 (65,8%)	53,3%	40%	20%		53,3%	35%	17,5%	
Invasión perineural									
No	18 (47,4%)	47,3%	31,5%	31,5%	0,648	43,4%	16,3%	16,3%	0,435
Sí	20 (52,6%)	65,5 %	65,5%	32,8%		65,5%	54,6%	27,3%	

Hemos observado diferencias en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono en la supervivencia actuarial en el grado de afectación ganglionar ($p=0,002$) y en el estadio tumoral ($p=0,001$).

En la supervivencia libre de enfermedad hemos observado diferencias en la invasión ganglionar ($p=0,001$), en el grado de afectación ganglionar ($p=0,001$) y en el estadio tumoral ($p=0,001$).

Tabla 52. Análisis de la supervivencia según el abordaje en decúbito prono. Factores dependientes de la morbilidad y de la recidiva.

Variables	n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 año, %	Supervivencia 5 año, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Presencia de comorbilidad									
No	6 (17,1%)	83,3%	83,3%	83,3%	0,060	83,3%	50 %	50 %	0,277
Sí	29 (82,9%)	53,5%	35,7%	0%		50,4%	33,6%	0%	
Complicaciones según Clavien									
Menor	17 (48,6%)	64,2%	64,2%	64,2%	0,094	57,8%	57,8%	57,8%	0,431
Mayor	12 (34,3%)	42,2%	21,1%	0%		42,2 %	21,1%	0 %	
Presencia de recidiva									
No	24 (63,1%)	77%	77%	77%	0,029	77%	77%	77%	0,002
Sí	14 (36,9%)	32,1%	21,4%	10,7%		28,6 %	7,1%	0 %	
Recidiva local/a distancia									
locorregional	2 (14,3%)	50%	0%	0%	0,127	50%	0%	0%	0,006
a distancia	12 (85,7%)	38,1%	25,4%	12,7%		33,3%	8,3%	0%	
Localización de la recidiva									
Mediastínica	1 (7,1%)	0 %	0 %	0 %	0,071	0 %	0 %	0 %	0,038
Mediastínica y Vertebral	1 (7,1%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Mediastínica y Hepática (mixta)	1 (7,1%)	0%	0%	0%		0%	0%	0%	
Peritoneal	6 (42,8%)	16,7%	0 %	0 %		16,7%	0 %	0 %	
Pulmonar	3 (21,5%)	66,7%	50%	0%		66,7%	33,3%	0%	
Hepática	2 (14,4%)	50 %	0 %	0 %		50 %	0 %	0 %	

No hemos observado diferencias en el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono en la supervivencia actuarial.

En la supervivencia libre de enfermedad hemos observado diferencias en la presencia de recidiva (p=0,002) y en la localización de la misma (p=0,038).

4. Análisis multivariante

Tabla 53. Análisis multivariante en relación a la morbilidad.

c	Factor favorable vs desfavorable	OR	IC (95%)	p
Morbilidad de toda la serie				
Abordaje de la cirugía	transhiatal vs prono vs torácico	2,1	1,222 – 3,587	0,007
Morbilidad según el abordaje quirúrgico				
Morbilidad abordaje transhiatal				
No hay factores pronósticos independientes				
Morbilidad abordaje torácico				
Lymph Node Ratio	20-100% vs 1-19% vs 0%	0,22	0,055 – 0,870	0,031
Margen quirúrgico	libre (R0) vs afecto (R1)	8,6	1,095 – 68,025	0,041
Morbilidad abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono				
Edad	menor vs mayor	1,09	1,004 – 1,172	0,040

El análisis multivariante de la morbilidad postoperatoria presenta significación estadística entre los abordajes quirúrgicos ($p=0,007$). El abordaje transhiatal es el que presenta menor morbilidad, al analizarla en su conjunto y según la clasificación Clavien Dindo, de toda la serie.

En el abordaje transhiatal no hay factores independientes de morbilidad.

En el abordaje transtorácico, el ratio de ganglios linfáticos ha resultado ser un factor predictivo independiente con una OR de 0,22 (0,055-0,870), con significación estadística ($p=0,031$). Del mismo modo, el margen quirúrgico afecto también ha sido factor independiente con una OR de 8,6 (1,095-68,025), con significación estadística ($p=0,041$).

En el abordaje mínimamente invasivo el único factor predictivo independiente de la presencia de morbilidad ha sido la edad con una OR de 1,09 (1,004-1,172), con significación estadística ($p=0,040$).

Tabla 54. Análisis multivariante en relación a la recidiva.

Factor pronóstico	Factor favorable vs desfavorable	OR	IC (95%)	p
Recidiva de toda la serie				
Estadio tumoral	menor estadio vs mayor estadio	1,3	1,056 - 1,615	0,014
Recidiva según el abordaje quirúrgico				
Recidiva abordaje transhiatal				
No hay factores pronósticos independientes				
Recidiva abordaje torácico				
Estadio tumoral	menor estadio vs mayor estadio	2,1	1,291 - 3,297	0,002
Invasión vascular	no vs sí	7,1	1,497 – 33,580	0,014
Recidiva abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono				
Ganglio positivos	no vs sí	7,1	1,297 – 38,765	0,024

En el análisis multivariante de la recidiva del total de la serie, el único factor que la ha influenciado de manera significativa ha sido el estadio con una OR de 1,3 (1,056-1,615), con significación estadística (p=0,014).

En el abordaje transhiatal no hay factores independientes de recidiva.

En el abordaje transtorácico, el estadio tumoral y la invasión vascular han sido factores predictivos independientes de la presencia de recidiva con una OR de 2,1 (1,291-3,297), con significación estadística (p=0,002) y una OR de 7,1 (1,497-33,580), con significación estadística (p=0,014), respectivamente.

En el abordaje mínimamente invasivo el único factor predictivo independiente de la presencia de recidiva ha sido la presencia de ganglios linfáticos positivos con una OR de 7,1 (1,297-38,765), con significación estadística (p=0,024).

Tabla 55. Análisis multivariante en relación a la supervivencia.

Factor pronóstico	Factor favorable vs desfavorable	HR	IC (95%)	p
Supervivencia global de toda la serie				
Margen quirúrgico	libre (R0) vs afecto (R1)	1,7	1,121 – 2,623	0,013
Grado histológico	bien vs moderadamente vs pobremente	1,4	1,010 – 1,903	0,043
Supervivencia libre de enfermedad de toda la serie				
Lymph Node Ratio	0% vs 1-19% vs 20-100%	1,3	1,022 – 1,648	0,033
Margen quirúrgico	libre (R0) vs afecto (R1)	1,7	1,132 – 2,614	0,011
Recidiva	no vs sí	1,8	1,166 – 2,674	0,007
Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el abordaje quirúrgico				
Supervivencia global abordaje transhiatal				
ECOG	menor vs mayor	1,8	1,192 – 2,776	0,005
Lymph Node Ratio	0% vs 1-19% vs 20-100%	1,6	1,120 – 2,399	0,011
Grado histológico	bien vs moderadamente vs pobremente	1,8	1,079 – 2,984	0,024
Supervivencia libre de enfermedad abordaje transhiatal				
Lymph Node Ratio	0% vs 1-19% vs 20-100%	1,7	1,111 – 2,482	0,013
Invasión vascular	no vs sí	2,1	1,095 – 4,083	0,026
Supervivencia global abordaje torácico				
No hay factores pronósticos independientes				
Supervivencia libre de enfermedad abordaje torácico				
No hay factores pronósticos independientes				
Supervivencia global abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono				
Lymph Node Ratio	0% vs 1-19% vs 20-100%	3,3	1,464 – 6,963	0,004
Supervivencia libre de enfermedad abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono				
Lymph Node Ratio	0% vs 1-19% vs 20-100%	3	1,598 – 5,743	0,001

En el análisis multivariante del total de la serie, los factores predictivos independientes que han influenciado de manera significativa la supervivencia global han sido el margen quirúrgico afecto con una OR de 1,7 (1,121-2,623), con significación estadística ($p=0,013$) y el grado histológico con una OR de 1,4 (1,010-1,903), con significación estadística ($p=0,043$).

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, han sido 3 factores que han influido de modo significativo: el ratio de ganglios linfáticos con una OR de 1,3 (1,022-1,648), con significación estadística ($p=0,033$), el margen quirúrgico afecto con una OR de 1,7 (1,132-2,614), con significación estadística ($p=0,011$) y la presencia de recidiva con una OR de 1,8 (1,166-2,674), con significación estadística ($p=0,005$).

En el abordaje transhiatal los factores predictivos independientes que han influenciado de manera significativa la supervivencia global han sido 3: el ECOG con una OR de 1,8 (1,192-2,776), con significación estadística ($p=0,033$), el ratio de ganglios linfáticos con una OR de 1,6 (1,120-2,399), con significación estadística ($p=0,011$) y el grado histológico con una OR de 1,8 (1,079-2,984), con significación estadística ($p=0,024$).

En el abordaje transhiatal los factores predictivos independientes que han influenciado de manera significativa en la supervivencia libre de enfermedad han sido el ratio de ganglios linfáticos con una OR de 1,7 (1,111-2,482), con significación estadística ($p=0,013$) y la invasión vascular con una OR de 2,1 (1,095-4,083), con significación estadística ($p=0,026$).

En el abordaje transtorácico no hay factores pronósticos independientes para la supervivencia global ni para la supervivencia libre de enfermedad.

En el abordaje mínimamente invasivo el único factor predictivo independiente que ha influenciado de manera significativa tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad ha sido el ratio de ganglios linfáticos una OR de 3,3 (1,464– 6,963), con significación estadística ($p=0,004$) y una OR de 3 (1,598 – 5,743), con significación estadística ($p=0,001$), respectivamente.

4.1. Análisis multivariante de la Supervivencia global de la serie

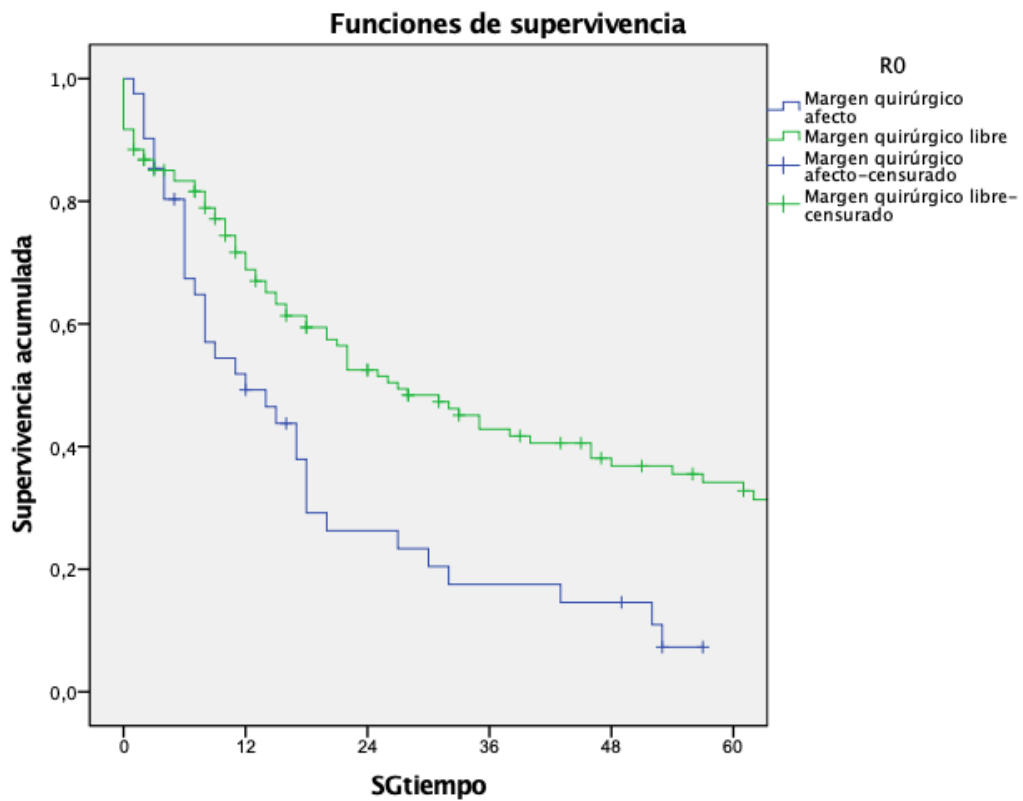


Gráfico 7. Supervivencia global según el margen quirúrgico.

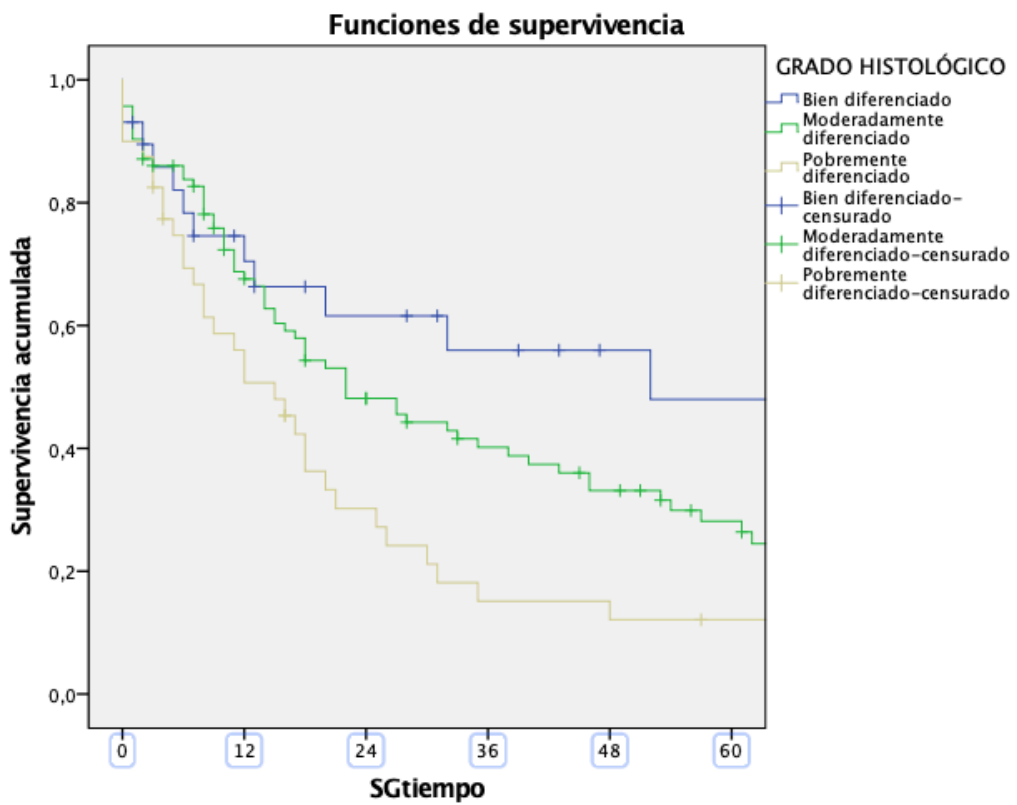


Gráfico 8. Supervivencia global según el grado histológico.

4.2. Análisis multivariante de la Supervivencia libre de enfermedad de la serie

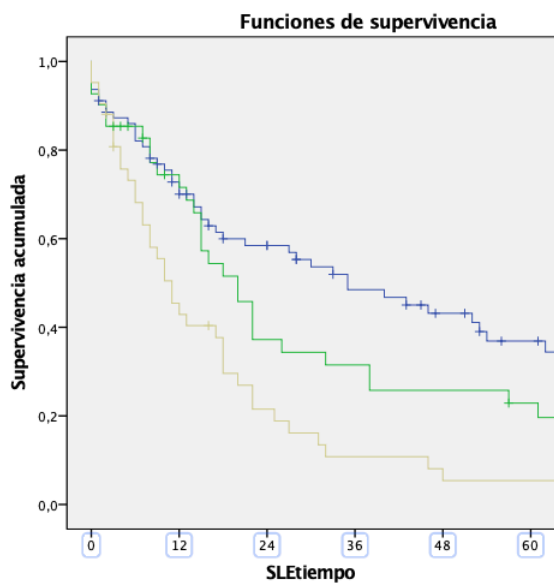


Gráfico 9. Supervivencia libre de enfermedad según el ratio de nódulos linfáticos.

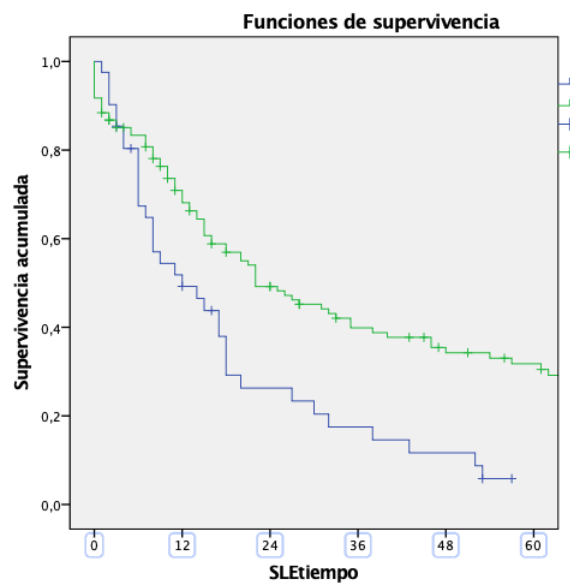


Gráfico 10. Supervivencia libre de enfermedad según el margen quirúrgico.

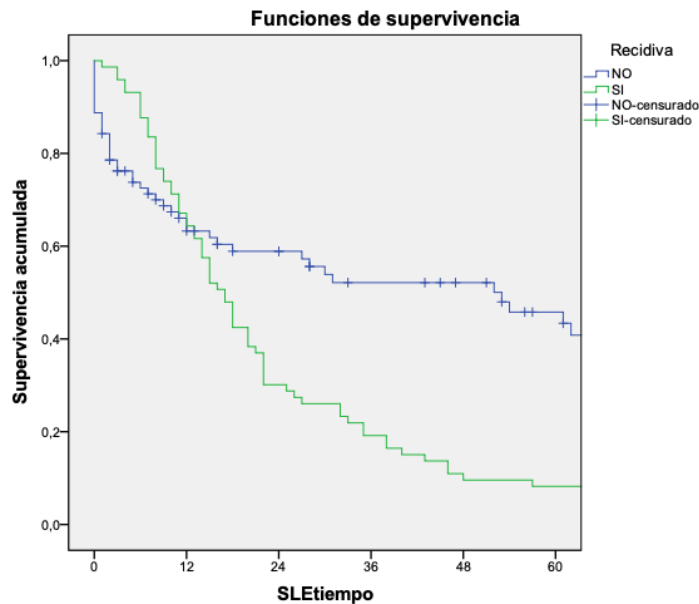


Gráfico 11. Supervivencia libre de enfermedad según la recidiva.

4.3 Análisis multivariante de la supervivencia global según el abordaje transhiatal

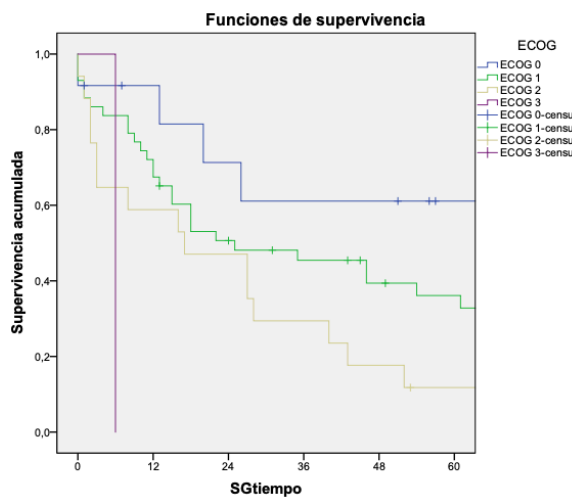


Gráfico 12. Supervivencia global del abordaje transhiatal según el ECOG del paciente.

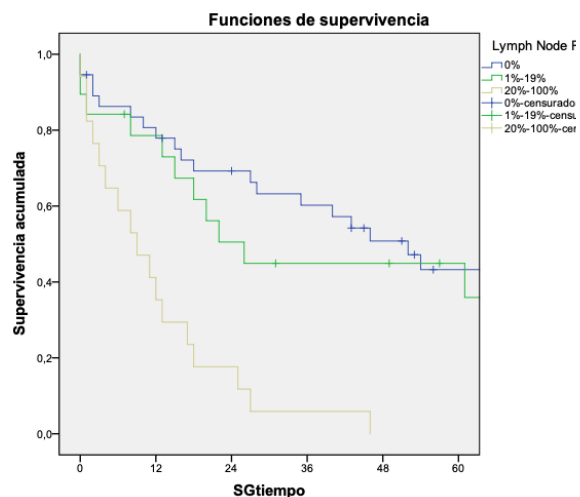


Gráfico 13. Supervivencia global del abordaje transhiatal según el ratio de nódulos linfáticos.

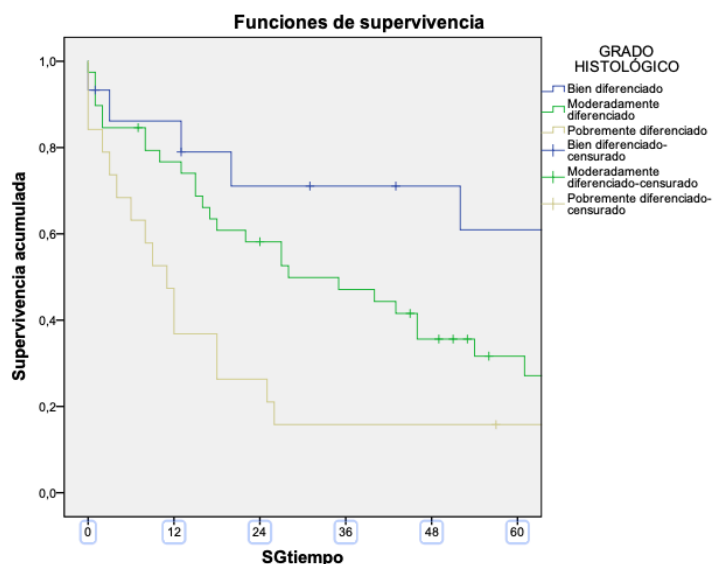


Gráfico 14. Supervivencia global del abordaje transhiatal según el grado histológico.

4.4 Análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad según el abordaje transhiatal

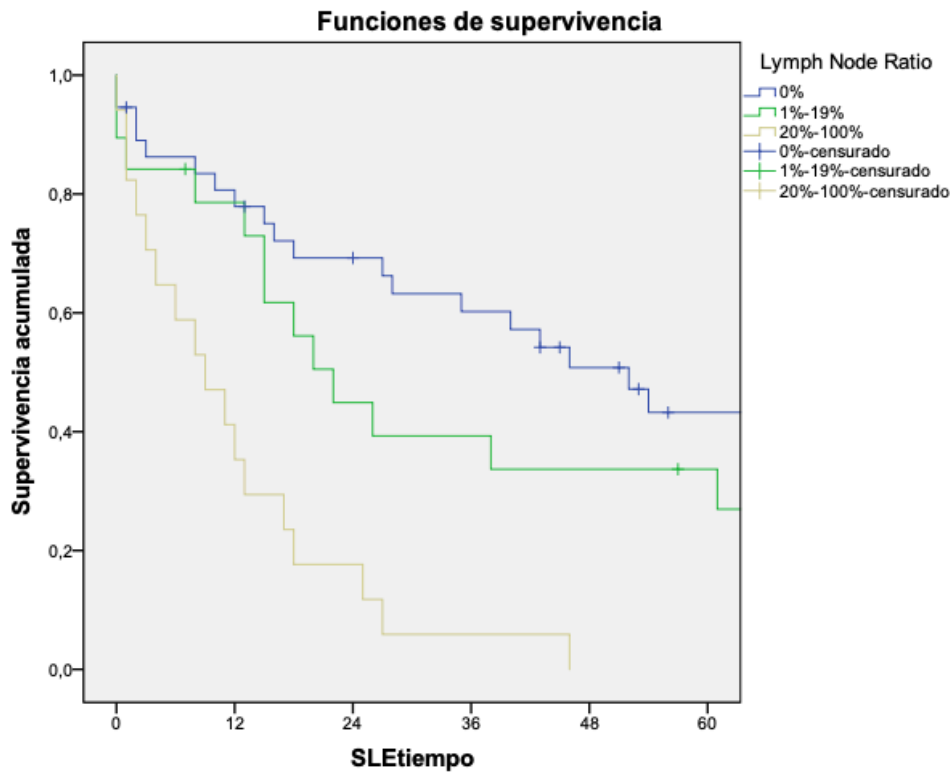


Gráfico 15. Supervivencia libre de enfermedad según el ratio de ganglios linfáticos.

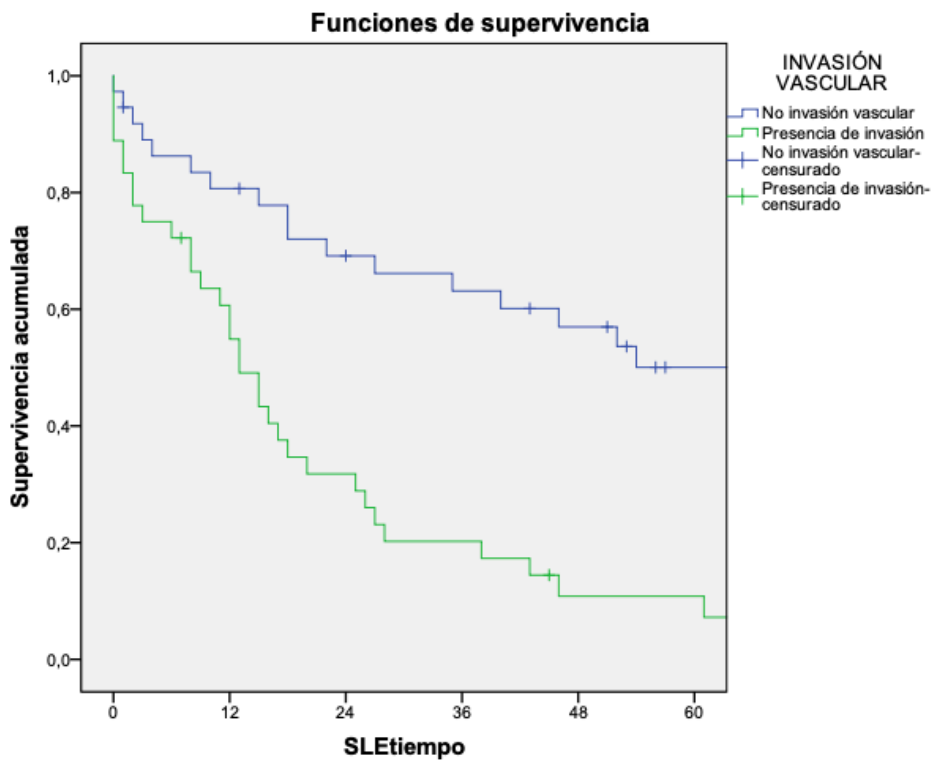


Gráfico 16. Supervivencia libre de enfermedad según el grado de invasión vascular.

4.4 Análisis multivariante de la supervivencia global y libre de enfermedad según el abordaje mínimamente invasivo

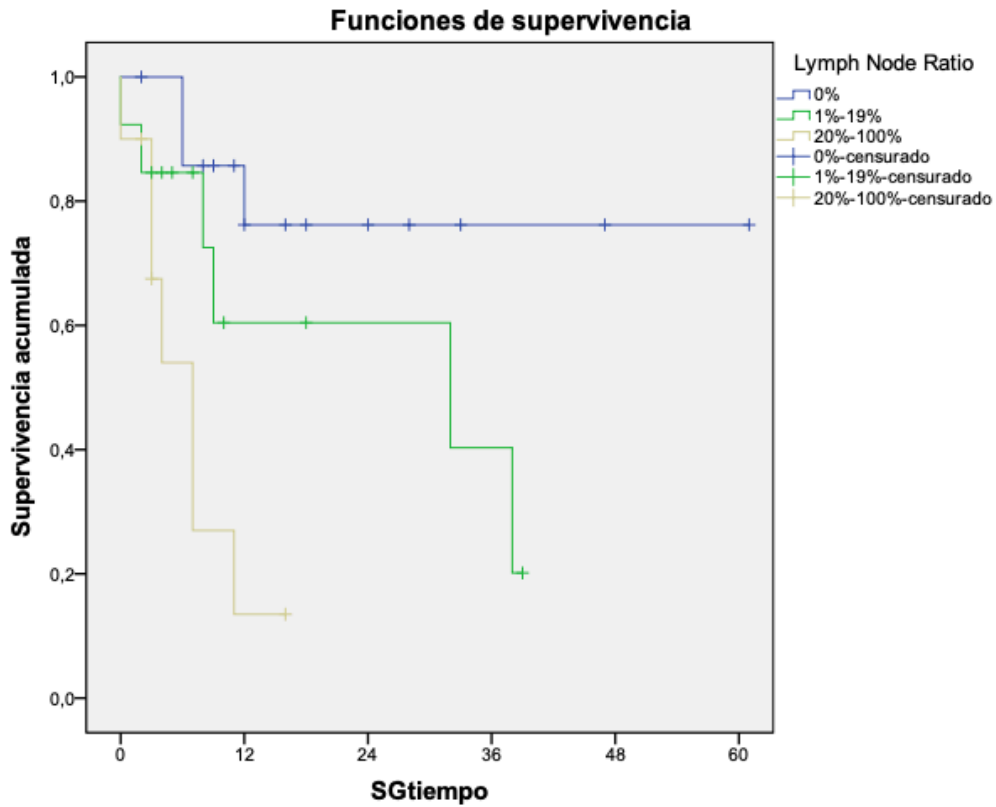


Gráfico 17. Supervivencia global según el ratio de ganglios linfáticos.

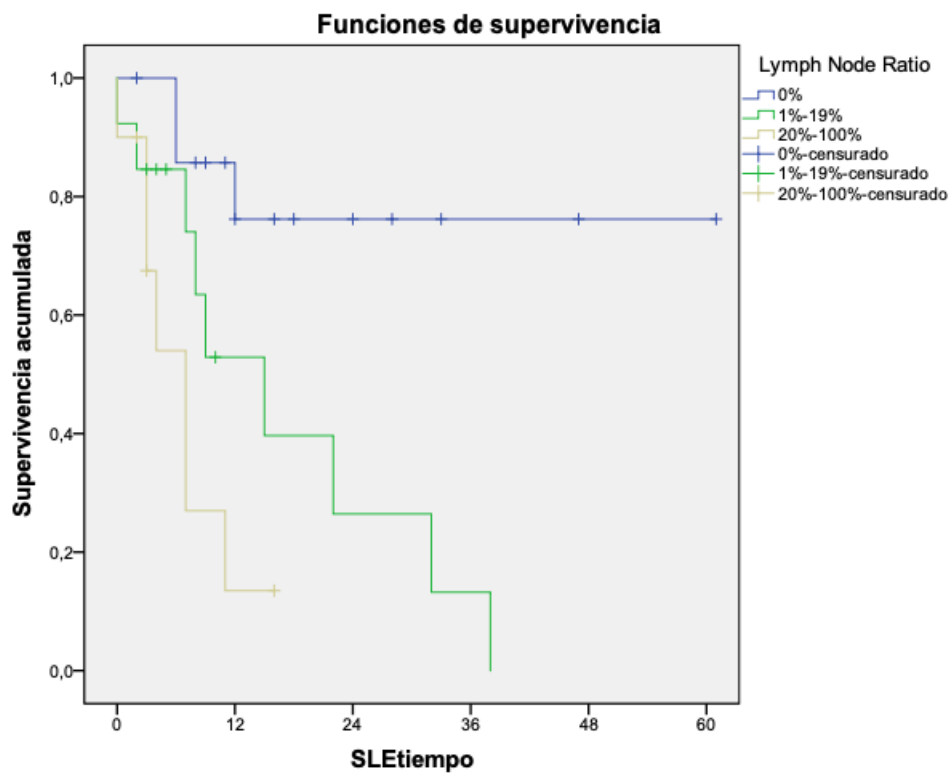


Gráfico 18. Supervivencia libre de enfermedad según el ratio de ganglios linfáticos.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El presente estudio recoge una serie limitada de pacientes intervenidos por CE mediante distintos abordajes quirúrgicos.

Dada la variedad de los factores analizados y los resultados obtenidos, dividimos la discusión en apartados según los distintos aspectos tratados.

1. Epidemiología del Cáncer de Esófago

La incidencia de cáncer de esófago varía considerablemente con la ubicación geográfica y también, hasta cierto punto, entre los grupos étnicos dentro de un área de población común. Las tasas más altas se producen en el norte de China y el norte de Irán, donde la incidencia supera los 100 por cada 100.000 personas; en los EE. UU. la incidencia es inferior a 5 por 100.000 personas, aunque las tasas son casi cuatro veces mayores para las etnias afroamericanas [224].

El CE sigue siendo una enfermedad predominantemente masculina. En todo el mundo, el subtipo histológico del carcinoma escamoso es de dos a tres veces más común en hombres que en mujeres.

Una evaluación global indicó una relación general entre hombres y mujeres de 4,4, que osciló entre 1,7 en el África subsahariana y 8,5 en América del Norte [224].

En general, este predominio masculino es aún más marcado en el subtipo histológico del adenocarcinoma [225]. En los EEUU, el 76% de los casos de adenocarcinoma entre 1973 y 2012 se produjeron en varones blancos [226].

En nuestro estudio, siguiendo la tendencia general, existe una mayor incidencia de CE entre los varones que entre las mujeres, con una relación varón/mujer de 5/1.

La incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado notablemente en los países occidentales desde la década de 1970. Actualmente ésta está superando a la del carcinoma escamoso según publican Arnold et al. [227].

Este aumento en la incidencia del ADC se ha atribuido en gran medida, según Cook et al. [21], a la creciente prevalencia de la obesidad y a la disminución de la incidencia del SCC en las regiones más desarrolladas, relacionada con la disminución del tabaquismo.

Según el metaanálisis de El-Serag et al. [228] la obesidad se asoció con un aumento de 2 a 2,5 veces en el riesgo de adenocarcinoma de esófago en comparación con individuos con IMC normal. Aunque este autor deja entrever dudas sobre su causalidad en el ámbito europeo, el grupo de Lagergren et al.

[229] en un estudio poblacional de Suecia, concluyen que la asociación entre el IMC y el adenocarcinoma de esófago es sólida y, no existen factores de confusión en esta relación.

La obesidad grado I promueve la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de ahí su relación con el ADC [230]. Los otros posibles mecanismos por los cuales la obesidad juega un papel en el desarrollo de la ERGE son a través del desarrollo de una hernia hiatal [231] [232] o por la disminución de la longitud del esófago intraabdominal debido al aumento de la presión intraabdominal [233].

La hernia de hiato y la esofagitis por reflujo han sido identificados en el estudio multicéntrico de EE. UU liderado por Farrow et al. [234] como los factores de riesgo más importantes para el subtipo histológico del adenocarcinoma.

Entre nuestros pacientes, existe sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesidad grado I (> 30 kg/m²) en el 32,7% de la serie. El antecedente de esófago de Barrett era más frecuente en éstos pacientes (33,9%), que en los que presentaban normopeso (21,1%).

Entre aquellos 41 pacientes diagnosticados con esófago de Barrett (27%) y que presentaron cáncer de esófago, éste fue del tipo histológico de adenocarcinoma (91,5%).

2. Resultados de morbi-mortalidad en el Cáncer de Esófago

La resección quirúrgica del esófago con cáncer sigue siendo un pilar del tratamiento del cáncer de esófago. La esofagectomía, sin embargo, es un procedimiento quirúrgico de alto riesgo con tasas de mortalidad postoperatoria informadas entre 3% y 25% [235] [236].

Del mismo modo que la fuga anastomótica en la cirugía del cáncer colorrectal, tiene un efecto independiente y perjudicial sobre la supervivencia específica del cáncer [237]. Según Rutegård et al. [238] las complicaciones quirúrgicas de la cirugía esofágica podrían afectar a la supervivencia global o la libre de enfermedad debido a la siembra de células tumorales o una influencia negativa de un curso postoperatorio difícil.

En nuestra serie, la mortalidad postoperatoria a 90 días fue del 8,6%, muy similar a la observada en las bases de datos del Centro Nacional del Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos [239] y cuantificada por In et al. [240] en 8,9%.

A diferencia de lo publicado por Gockel et al. [235], que indica que tanto la edad como la clasificación ASA son factores que influyen en la mortalidad perioperatoria, en nuestra serie, la mortalidad no se relacionó significativamente ni con la edad, la clasificación ASA o el estado funcional. Estos datos también están en contraposición a los comunicados por Sauvenet et al. [241] sobre la serie retrospectiva de 1.192 pacientes de la Asociación Francesa de Cirujanos. En su análisis multivariante, la clasificación ASA obtienen significación estadística ($p < 0,001$) en su influencia en la mortalidad perioperatoria.

La mortalidad en nuestra serie, dependiendo de la vía de abordaje en decúbito prono (5,3%), transtorácica (5,9%) o transhiatal (12,3%), no tuvo significación estadística. Espinoza-Mercado et al. [242] compara la mortalidad a 90 días de las esofagectomías mínimamente invasivas (6,2%) frente a la esofagectomía abierta (7,9%) obteniendo datos que tampoco alcanzan significación.

La causa de la muerte intraoperatoria fue debida a hemorragia masiva en 4 pacientes (2,5%), relacionada con la vía de abordaje transhiatal. En el resto de

casos, 10 pacientes (6,2%), la complicación respiratoria fue la causa de mortalidad temprana más frecuente. Según Dumont et al. [243] y Vrba et al. [244] las complicaciones respiratorias en el postoperatorio son las más graves y son las que más afectan la mortalidad de los pacientes después de una esofagectomía.

La incidencia de complicaciones respiratorias después de la esofagectomía se encuentra entre el 19 y el 44% [245] [246].

Booka et al. [247] analiza el impacto de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia mediante un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de esófago sometidos a esofagectomía con toracotomía y laparotomía, en 284 pacientes que pudieron ser seguidos durante más de 5 años. La neumonía tuvo un impacto negativo significativo en la supervivencia general ($p = 0,035$). Su análisis multivariante reveló que la presencia de neumonía era predictiva de una peor supervivencia general; con una HR de 1,456 (IC del 95%: 1,020–2,079, $P = 0,039$).

Sin embargo, el grupo de D'Annoville et al. [248] apunta en el sentido contrario. En su serie, se produjeron complicaciones respiratorias en 107 pacientes (31%) y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 47% en comparación con el 38% observado en los pacientes sin complicaciones ($p=0,75$). Las complicaciones respiratorias no tuvieron significación estadística ni en su análisis univariante ni en el multivariante.

Los resultados del estudio de Markar et al. [249] también apuntan en el mismo sentido. Sobre 2.439 pacientes en un periodo entre el año 2.000 al 2.010, publicaron que las complicaciones grado III y IV según la clasificación Clavien-Dindo y específicamente los que presentan dehiscencias anastomóticas severas, se asocian significativamente con un impacto adverso sobre la supervivencia general y libre de enfermedad.

En nuestra serie, el abordaje transhiatal fue el que presentó con más frecuencia complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-IV), presentes en el 75% de estas esofagectomías, en contraposición a los metaanálisis de Boshier et al. [171] y Hulscher et al. [250], que informan que la vía transtorácica es la que

más frecuentemente se relaciona con complicaciones respiratorias mayores y mortalidad temprana por hemorragia masiva.

En la serie, la MIE es el abordaje que presenta un menor número de complicaciones mayores, en la clasificación Clavien-Dindo III y IV, cuando se compara con los abordajes abiertos. Están presentes en el 46,9% de las esofaguectomías, como también lo indica la serie de Yibulayin et al. [251]. Sin embargo, este abordaje es el que presenta mayor frecuencia de morbilidad postoperatoria menor (Clavien-Dindo I-II), (53,1% de las esofaguectomías mínimamente invasivas). Al igual como se indica en las series de Biere et al. [175] y de Luketich et al. [176], ésta esta asociada a la menor agresión de la cirugía de mínima invasión.

En nuestra serie, el abordaje quirúrgico tiene significación estadística en la presencia morbilidad global postoperatoria ($p=0,002$) y también, en el grado de la complicación, menor o mayor, según la clasificación Clavien-Dindo ($p=0,001$).

La menor morbilidad en los grados III y IV de la clasificación Clavien-Dindo observada relacionada con el abordaje mínimamente invasivo, no se refleja en una menor estancia hospitalaria.

En el análisis multivariante de toda la serie, el abordaje quirúrgico se ha definido como un factor pronóstico independiente sobre la presencia de morbilidad. El abordaje transhiatal es el que presenta menor morbilidad frente al abordaje transtorácico que es el que predispone a una mayor morbilidad.

Cuando categorizamos por abordajes quirúrgicos:

- a) El abordaje transhiatal no presenta factores pronóstico independientes de morbilidad.
- b) los factores independientes que se ha relacionado con mayor número de complicaciones en el abordaje en decúbito transtorácico han sido el ratio de ganglios linfáticos positivo y el margen circunferencial afecto.
- c) En el abordaje mínimamente invasivo, la edad ha sido un factor pronóstico independientes de morbilidad.

3. Recidiva tumoral

Dado que el cáncer de esófago se disemina con facilidad longitudinalmente a través de los linfáticos submucosos, la incidencia de metástasis intramucosas y submucosas es alta. La integridad de la resección del tumor primario y sus metástasis intramurales puede describirse con respecto al margen de resección proximal, distal y circunferencial y es un determinante bien conocido de la supervivencia a largo plazo.

Como indican Zhu et al. [252] y Abate et al. [183] la recurrencia del tumor es la principal causa de muerte en pacientes sometidos a resección por cáncer de esófago, y la mayoría se presenta en el plazo de 1 año después de la cirugía.

La recurrencia locorregional a pesar de una cirugía con intención R0 puede llegar al 52% de los casos dependiendo del estadio tumoral [253] [254].

La recurrencia tumoral global de nuestra serie se presentó en 74 pacientes (45,7%).

Mariette et al. [180] clasifican la recurrencia en tres patrones: local, regional y a distancia. En nuestra serie el modo de recidiva se clasificó únicamente con dos patrones: la recidiva locorregional incluye la recidiva perianastomótica, mediastínica o en el abdomen superior en el lugar de la resección esofágica previa. La recidiva a distancia se definió como hematogena si se desarrollaba dentro de un órgano sólido o dentro de la cavidad peritoneal.

Como publican Mariette et al. el riesgo de recurrencia locorregional esta relacionado con la categoría T. Según Morita et al. [255] y Ni et al [256] con la afectación metastásica de los nodos linfáticos. Otros autores como Hulscher et al. [196] y Abate et al. [183] la relacionan con el estadio tumoral.

La recidiva locorregional también es la más frecuente en nuestra serie, viéndose afectada de modo significativo por la categoría T ($p = 0,005$) y por la afectación de los nodos linfáticos ($p = 0,001$). En definitiva, relacionada con el estadio del tumor ($p = 0,001$).

Según Hsu et al. [257] las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son el hígado, los pulmones y los huesos, lo que coincide con

nuestra serie, siendo los órganos diana de metástasis más habituales pulmón (8%), hígado (3%) y hueso (3%).

Siguiendo la pauta de tratamiento neoadyuvante propuesta por van Hagen et al. en el estudio CROSS [258], autores como Kleinberg et al. [259] y Oppedijk et al. [260] informan de una reducción significativa de las metástasis a distancia o peritoneales, respectivamente, tras la realización del tratamiento quimioradioterápico. Debemos hacer especial mención a la presencia de metástasis peritoneales (n=14, 38,8%), que creemos que están relacionadas con la mayor frecuencia de adenocarcinomas tratados y su localización en la unión esofagogástrica. En nuestra serie, el 25% de los pacientes con adenocarcinoma no recibió tratamiento neoadyuvante. No fueron tratados con quimioterapia en el 28% de los casos y no recibieron radioterapia en el 78% de los pacientes. La causa de las mismas podría relacionarse con la ausencia de tratamiento neoadyuvante.

En nuestra serie, el tratamiento neoadyuvante no ha tenido significación estadística en la recurrencia, a diferencia de lo publicado [261] [262]. Esta falta de significación está relacionada con el periodo del análisis y con la escasa indicación de neoadyuvancia en la serie (46,3% de los pacientes) y que probablemente introduce confusión en los datos, dado que los beneficios del tratamiento multimodal actualmente son incuestionables [263] [264]. Aún así la ha disminuido, los pacientes que recibieron quimioradioterapia presentaron una recurrencia en el 46,3% frente al 57,5%, menor que los que no recibieron tratamiento neoadyuvante.

Con respecto a la vía de abordaje, según Paul et al. [265] y Cook et al. [266], entre otros autores, han observado resultados oncológicos equivalentes entre los abordajes abiertos y mínimamente invasivos en varios cánceres (colon, pulmón, próstata).

Según Mehran et al [267], los resultados a corto plazo después de la esofagectomía mínimamente invasiva son al menos comparables con los resultados asociados con los procedimientos abiertos. Mitzman et al. [268] y Lv et al. [269] indican que este abordaje ofrece la misma seguridad en los resultados postoperatorios que los abordajes abiertos y no compromete sus

principios quirúrgicos oncológicos. Por ello Gottlieb-Vedi et al. [217] en su metaanálisis sobre la supervivencia a largo plazo indica que la esofaguectomía mínimamente invasiva puede recomendarse como tratamiento estándar del cáncer de esófago.

En la vía de abordaje o la técnica quirúrgica utilizada no se obtuvo significación estadística sobre la recurrencia de la enfermedad, planteando que la misma no depende de la vía de abordaje ni de los factores relacionados directamente con el paciente (sexo, estadio funcional, clasificación ASA ni tratamiento neoadyuvante) sino de los factores dependientes del tumor (categoría T, estadio tumoral, presencia de nodos linfáticos, invasión vasculolinfática) todos ellos, también se presentaron con significación estadística en la serie, al igual que la informada por otros autores [192] .

Como se comentó en la introducción, la definición de margen circunferencial afecto difiere entre el Royal College of Pathologists y el College of American Pathologists. Karstens et al. [161] resumen los criterios de ambas instituciones. El Royal College define el margen circunferencial como afecto positivo cuando el tumor se localiza a 1 mm del margen de resección mientras que el Colegio Americano sólo considera margen afecto la presencia de tumor en los márgenes de resección.

El margen quirúrgico afecto tras una esofaguectomía se considera R1 o esofaguectomía incompleta por autores como Wang et al. [270] o Ghadban et al. [271] y, se ha relacionado con un mayor número de recurrencias locorregionales en muchas publicaciones como las de ChaoY-K et al. [272], Chan et al. [273], o Sagar et al. [274] o, con el mayor riesgo de desarrollar recurrencia anastomótica según Pesko et al. [275].

Los criterios pronósticos sobre los márgenes circunferenciales derivan en parte de los estudios realizados en el cáncer de recto [276] [277] y, pueden tener una interpretación más cuestionable en el cáncer de esófago, dado que los márgenes quirúrgicos negativos pueden ser difíciles de obtener en tumores voluminosos (T3 o T4) debido a su relación y proximidad con los órganos de su vecindad.

La influencia de los márgenes circunferenciales en la recurrencia locorregional ha sido puesta en entredicho por autores como Harvin et al. [278] y como Ghadban et al. [271]. En su análisis argumentan, que los márgenes circunferenciales afectos son poco valorables dado que en su análisis se incluyen ambos tipos histológicos indistintamente y que los tumores han recibido pautas de neoadyuvancia con esquemas diferentes. Describen en sus series otros factores que consideran más relevante implicados en la recurrencia, como son la positividad de los nodos linfáticos o el grado de diferenciación histológico, no considerando como significativo la presencia del margen circunferencial afecto en la recurrencia del tumor.

La recurrencia en relación al margen quirúrgico afecto, por tanto recurrencia locorregional, se relaciona en nuestra serie con el tipo de abordaje quirúrgico. En las esofagectomías abiertas existe mayor frecuencia de recurrencia locorregional (abordaje transtorácico, 73,3%; abordaje transhiatal, 46,17%) que la obtenida en el abordaje mínimamente invasivo (16,7%), obteniendo significación estadística, $p=0,001$.

Este hallazgo resalta el papel primordial del margen afecto en la recurrencia locorregional en la línea de lo publicado por los autores comentados ChaoY-K et al. [272], Chan et al. [273], o Sagar et al. [274]. O con el riesgo de desarrollar recurrencia anastomótica según Pesko et al. [275], entrando en controversia con Harvin et al. [278] y Ghadban et al. [271] que no consideran la afectación del margen circunferencial tenga un papel primordial en la recurrencia locorregional.

En cuanto a los factores de riesgo de recurrencia, éstos coinciden con los enumerados por otros autores, sobretudo en lo que respecta a la afectación de los ganglios linfáticos y al estadio tumoral avanzado.

Desde el punto de vista de la recurrencia locorregional, Parameswaran et al. [279] y Pham et al. [280] informan que el número de ganglios linfáticos obtenidos en el abordaje mínimamente invasivo es superior al compararlo con los abordajes abiertos. Como indica Ninomiya et al. [165], la esofagectomía mediante videotoracoscopia con una disección radical de los ganglios linfáticos, proporciona un control locorregional adecuado y consigue que la

recurrencia linfática locorregional sea poco frecuente e independiente de la metástasis en los ganglios linfáticos en la cirugía inicial.

En nuestra serie, mediante el abordaje mínimamente invasivo, obtuvimos un número superior de ganglios al obtenido en los abordajes abiertos (abordaje transtorácico, $10,5\pm 9$; abordaje transhiatal, 11 ± 10) que la obtenida en el abordaje mínimamente invasivo (15 ± 9) significativamente estadístico ($p=0,001$) y que se relacionó con una menor recurrencia locorregional de modo significativo como hemos comentado en párrafos anteriores.

Con respecto al estadio tumoral, en el análisis multivariante de Miyata et al. [209] en el subtipo del carcinoma escamoso, indica que el estadio patológico del tumor fue un factor pronóstico independiente de recurrencia. Del mismo modo Abate et al. [183], indican en el mismo sentido que, en el subtipo histológico del adenocarcinoma la recurrencia también se vio afectada por la etapa de la enfermedad y con la presencia de enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante en comparación con aquellos que tuvieron una respuesta patológica completa.

Aunque los artículos de Miyata et al. y Abate et al. se basan en datos retrospectivos, sus datos han sido confirmados por Lindenmann et al. [194] en su análisis multivariante. Tanto para los carcinomas escamosos como para los adenocarcinomas, indican que los pacientes con una etapa tumoral temprana tuvieron un pronóstico significativamente mejor, en comparación con aquellos con una etapa tumoral avanzada. Para aquellos tumores en estadio 0, I y II, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 51,8%. En los pacientes con tumor en estadio III y IV la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, fue del 22,6% ($p < 0,0001$)

Este factor ha sido identificado como predictor independiente de la recurrencia posoperatoria del tumor [185] [281] [282].

Otras variables como el bajo grado de diferenciación tumoral o la presencia de margen de resección afecto por tumor no se han considerado como factores de riesgo estadísticamente significativos de recurrencia en la serie, a diferencia de lo publicado por otras series de pacientes [184] [165].

Coincidimos con las series publicadas en las que se resalta la importancia de las variables dependientes del tumor en la aparición de la recurrencia [180] [188] [192].

En nuestra serie, los factores de riesgo identificados y que han obtenido significación estadística, han sido:

- el estadio tumoral ($p=0,001$),
- la presencia de invasión vascular ($p=0,003$),
- la presencia de nodos linfáticos positivos ($p=0,001$),
- el ratio de nodos extirpados en relación con nodos invadidos, expresado en porcentaje ($p=0,001$) y,
- el número de ganglios invadidos superior a 4 ($p=0,001$)

En relación al abordaje quirúrgico, los factores de recidiva que han influido en la recidiva locorregional han sido:

- El margen circunferencial afecto
- El estadio tumoral avanzado
- El grado histológico del tumor

Davies et al. [192] han demostrado que los pacientes con cáncer de esófago con tumores poco diferenciados y la presencia de tres o más ganglios linfáticos afectados tienen un riesgo alto de recurrencia precoz después de la cirugía. En nuestra serie, no alcanzamos significación estadística ($p=0,196$) según el grado de diferenciación del tumor. Si coincidimos con Davies et al. con el porcentaje de ganglios linfáticos positivos obtenido ($p=0,001$) y también obtenemos significación en la recidiva cuando el número de ganglios invadidos es mayor de 3 nodos ($p=0,001$).

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Abate et al. [183] y Lou et al. [283]. Otras series publicadas a nivel internacional coinciden en concluir que la mayoría de las recidivas se detectan durante los 2 primeros años de seguimiento [182] [284].

Según Mariette et al. [180] estos pacientes con alto riesgo de desarrollar recurrencia, deben ser identificados, ya que más del 50% de éstas acontecen precozmente tras la cirugía.

Aunque en nuestra serie no hemos analizado el momento de la recidiva, si que identificamos como factores de alto riesgo los referidos en párrafos anteriores. Estos factores influyen en la supervivencia libre de enfermedad al 1 y 3 años y, en la supervivencia global significativamente ($p=0,001$). Se alinearía con las publicaciones de Abate y Mariette sobre la necesidad de realizar seguimientos evolutivos específicos en los pacientes con dichos factores de riesgo.

En cuanto al factor pronóstico del cáncer de esófago recurrente, Morita et al. [285], han demostrado que el pronóstico de la recidiva locorregional tendería a ser mejor que el pronóstico de la recidiva a distancia. Cuando acontece una recurrencia precoz, Nakagawa et al. [177] sugiere que la metástasis a distancia ocurre con mayor frecuencia. Este autor relaciona esta presentación con un mayor agresividad del tumor.

En nuestra serie no alcanzamos significación estadística en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,1$) ni en la supervivencia global ($p=0,757$), dependiendo del tipo de recidiva locorregional o a distancia. Tampoco vinculamos la localización de la recidiva con la agresividad del tumor.

Como sugiere Matsura et al. [286] en sus estudios sobre el análisis citofotométrico de las células tumorales del cáncer escamoso, que indica que aquellos tumores con un alto riesgo de recidiva o que presentan una recidiva temprana, comportarían unas características más agresivas, y por tanto mayor frecuencia de metástasis a distancia, sugiriendo que el estudio del ADN celular podría ser útil para planificar el seguimiento postoperatorio dirigido.

Según el estudio poblacional de Rutegård et al. [238], la presencia de complicaciones quirúrgicas se acompaña de un aumento de la incidencia de recidivas locorregionales.

Estas conclusiones se alinean con la publicación de Lerut et al. [191] que, correlaciona de modo significativo la presencia de complicaciones con la aparición temprana de la recurrencia de la enfermedad.

En nuestra serie la presencia de complicaciones postoperatorias no se relacionó con la recidiva ($p=0,154$), ni con el grado Clavien-Dindo ($p=0,949$).

En nuestro análisis multivariante de toda la serie, el estadio tumoral ha sido el factor independiente con influencia pronóstica desfavorable para la recidiva.

Cuando categorizamos por abordajes quirúrgicos:

- a) En el abordaje transhiatal no se han observado factores pronósticos independientes para la recidiva.
- b) En el abordaje transtorácico los factores con influencia la recurrencia han sido: el estadio tumoral y la presencia de invasión vascular.
- c) Finalmente, en el abordaje mínimamente invasivo, el único factor independiente que se ha relacionado con la recidiva ha sido la presencia de ganglios positivos.

4.- Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.

En nuestra serie la recidiva tumoral supuso la principal causa de mortalidad durante el período de seguimiento con un 45,7%.

Según Osugi et al. [287] la enfermedad recidiva antes en los pacientes con estadios avanzados en el momento de la esofagectomía y el intervalo en la aparición de la recurrencia lo relaciona con la supervivencia.

La supervivencia global después de la recidiva sigue siendo insatisfactoria. En nuestra serie ésta afectó a la supervivencia global y en la libre de enfermedad a los 5 años de modo significativo ($p=0,001$).

Raoul et al. [288] informaron que la radioquimioterapia combinada tuvo un efecto beneficioso de control de los síntomas y una supervivencia prolongada. En nuestra serie, no hemos podido observar una relación significativa de la radioquimioterapia con la supervivencia global, lo que creemos relacionado con el periodo temporal analizado y la muestra limitada de pacientes analizados.

Según Matsubara et al. [289] la extirpación quirúrgica de una lesión recurrente, si se localiza macroscópicamente, ofrece paliación y mejora la supervivencia.

En el mismo sentido Osugi et al. informa que ante la recidiva, los pacientes que recibieron tratamiento vivieron más tiempo que los pacientes que no lo hicieron. Aunque este tratamiento fue seleccionado para un grupo de paciente, reconociendo un sesgo de selección, casi el 20% de los pacientes presentaron una supervivencia con enfermedad superior a los 2 años.

Nuestros pacientes no se vieron influidos por el tipo de recurrencia. Cuando la recurrencia fue locorregional no obtuvo diferencias significativas en la supervivencia global frente a la recurrencia a distancia, $p=0,757$ y $p=0,1$ respectivamente. Creemos que esta observación se relaciona, en nuestra serie, por la ausencia de rescate quirúrgico como propone Osugi et al.

La supervivencia bruta al final del estudio fue del 31,5% con una media de seguimiento de 30 ± 46 meses.

Una supervivencia actuarial del 68%, del 43,1% y del 32,9% en la esofagectomía transhiatal a 1,3 y 5 años.

Una supervivencia actuarial del 62,7%, del 24,9% y del 18,7% en la esofagectomía transtorácica a 1,3 y 5 años.

Y una supervivencia actuarial del 55,5%, del 46,3% y del 34,7% en la esofagectomía en decúbito prono a 1,3 y 5 años.

Estos datos son similares a los publicados por otros autores [290].

Como el objetivo de nuestro tratamiento es conseguir la curación del paciente (que se mantenga vivo y libre de enfermedad), si en lugar de la supervivencia actuarial analizamos la supervivencia libre de enfermedad (considerando todos los pacientes que fallecen y todos aquellos que presentan recidiva tumoral falleciendo o no), ésta es de 68%, 41,7% y 30,4% para la esofagectomía transhiatal a 1, 3 y 5 años; de 62,7%, 24,9% y 18,7% para la esofagectomía transtorácica a 1, 3 y 5 años y, de 53%, 39,7% y 19,9% para la esofagectomía en decúbito prono a 1, 3 y 5 años.

En el análisis multivariante del global de la serie, los factores pronósticos relacionados con la supervivencia global han sido la afectación del margen quirúrgico y el grado de diferenciación histológico. En la supervivencia libre de enfermedad han sido el ratio de los ganglios linfáticos afectado, el margen quirúrgico circunferencial y la presencia de recidiva.

Al categorizar por abordajes quirúrgicos, los factores independientes pronósticos de supervivencia global han sido:

- a) En el abordaje transhiatal, el estado funcional ECOG del paciente, el ratio de los ganglios linfáticos afectado y el margen quirúrgico circunferencial afecto.
- b) En el abordaje transtorácico no se han objetivado factores pronósticos independientes de supervivencia global.
- c) En el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono, el único factor relacionado con la supervivencia global ha sido el ratio de los ganglios linfáticos afectado.

Al categorizar por abordajes quirúrgicos, los factores independientes pronósticos de supervivencia libre de enfermedad han sido:

- a) En el abordaje transhiatal, el ratio de los ganglios linfáticos afectado y la presencia de invasión vascular.
- b) En el abordaje transtorácico no se han objetivado factores pronósticos independientes de supervivencia libre de enfermedad.
- c) En el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono, el único factor relacionado con la supervivencia libre de enfermedad ha sido el ratio de los ganglios linfáticos afectado.

5.- Análisis de los factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

5.1.- Edad del paciente.

En la actualidad el tratamiento multimodal junto a la cirugía es el estándar de atención y la mejor forma para tratar el cáncer de esófago y el de la unión gastroesofágica [291]. El aumento de la esperanza de vida y la mayor incidencia del cáncer de esófago han provocado que pacientes con edad avanzada sean candidatos a una esofagectomía [292].

Existen varios estudios que comparan de las complicaciones y la mortalidad en los pacientes con edad avanzada tratados mediante esofagectomía (tabla 58) [293].

Tabla 56. Morbi-mortalidad según la edad

Autor (Periodo estudio)	Edad	Complicación respiratoria (%)	Complicación Cardíaca (%)	Fuga Anastomosis (%)	Mortalidad (%)
Tomas et al. (1979-1994)	≥ 70	17,9	3,6	10,7	10,7
	< 70	20,6	1,8	13,6	11,2
Jougon et al. (1980-1993)	≥ 70	8	1,3	11,2	7,8
	< 70	-	-	-	5,3
Ellis et al. (1970-1997)	≥ 70	4	6,4	3,4	5,3
	< 70	3,5	4,8	6,4	2,4
Alexiou et al. (1987-1997)	≥ 80	19	11,1	5,6	5,6
	<70	16	2,1	5,3	6,7
Alexiou et al. (1987-1997)	70-79	25	7,3	5,3	6,7
	< 70	16	2,1	5,3	4,7
Kinugasa et al. (1981-1999)	≥ 70	46	20	18	10,9
	< 70	20	8	13	5,4
Ma et al. (1990-2004)	≥ 70	43,2	38	3,3	3,3
	< 70	28,1	20	2	1,1
Ruol et al. (1992-2005)	≥ 70	17	9,6	7,5	1,9
	< 70	15,3	5	10,2	2,7

Estudios recientes han descrito resultados aceptables para pacientes de edad avanzada, bien seleccionados, con la tasa de mortalidad posoperatoria y con la supervivencia a largo plazo similares a los obtenidos en pacientes más jóvenes tras una esofagectomía por cáncer [294] [295].

Sin embargo esta afirmación no es unánime, Lagergren et al. [296] en su estudio de cohorte a nivel nacional y poblacional en Suecia indica que los pacientes de ≥ 75 años deben tenerse en cuenta como un factor independiente de mal pronóstico para una peor supervivencia, tanto a corto como a largo plazo, después de la cirugía por cáncer de esófago. Moskovits et al. describen una mortalidad del 7,3% en el grupo de 70 a 79 años y del 19,4% en el grupo de octogenarios, concluyendo así que la edad superior a 80 está relacionada con una mayor tasa de mortalidad independientemente de sus comorbilidades asociadas [297].

La edad influyó en la decisión sobre el tipo de abordaje quirúrgico utilizado en la esofagectomía de modo significativo ($p=0,043$). Se utilizó preferentemente el abordaje transhiatal en los pacientes con edad $\geq 65,3 \pm 9$ años.

En nuestra serie existió un mayor número de complicaciones menores y mayores según la clasificación Clavien-Dindo y una mortalidad en los procedimientos abiertos (esofagectomía transtorácica y transhiatal) en ≥ 75 años frente a la esofagectomía mínimamente invasivo en decúbito prono.

En nuestro análisis multivariante de la serie global, la edad no ha sido un factor con influencia en la morbilidad, la recurrencia o la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad.

Cuando categorizamos por abordajes quirúrgicos, la edad ha sido un factor pronóstico independiente que se ha relacionado con mayor número de complicaciones en el abordaje en decúbito prono.

5.2. Sexo del paciente.

Muchos autores han comunicado diferencias en el pronóstico del cáncer de esófago relacionándolo con el sexo, considerando un mejor pronóstico después de la esofagectomía en las mujeres [298].

Las mujeres diagnosticadas con carcinoma de células escamosas de esófago tenían un pronóstico posiblemente mejor que los hombres, mientras que no se encontraron diferencias pronósticas en el sexo para el subtipo histológico del adenocarcinoma de esófago [299] [300].

El estudio de Kauppila et al. [300] apoya que el sexo es un factor pronóstico en el carcinoma de células escamosas de esófago, pero no el adenocarcinoma, y que esta influencia parece permanecer después del ajuste por factores pronósticos, es decir, estadio tumoral, comorbilidades, nivel educativo y respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Los mecanismos que explican la diferencia pronóstica en el sexo observada en el carcinoma de células escamosas de esófago no están claros.

Los estudios de Ueo et al. [301] y Nozoe et al. [302] apuntan al papel de los estrógenos en la etiología del carcinoma de células escamosas de esófago. Aunque ningún estudio ha examinado la influencia de los estrógenos en el pronóstico, los estudios de Kobayashi et al. [303] indican que, tras la inducción de cáncer de esófago en una población de ratas, la exposición a andrógenos promueve el crecimiento de células escamosas en el carcinoma de células de esófago.

En el análisis multivariante de Bohanes et al. [304] identificaron al grupo de mujeres mayores de 55 años interpretando ésta como equivalente de menopausia. Objetivaron que las mujeres menores de 55 años tenían un riesgo menor de morir de cáncer de esófago en comparación con los hombres de edad similar al presentar SCC metastásico siendo éste estadísticamente significativo. El papel biológico de los receptores hormonales en el cáncer escamoso de esófago no está bien definido. Se cree que los receptores de estrógenos se expresan en SCC, y ejercerían una función antiproliferativa a

través del receptor beta ($ER\beta$), que es el receptor de estrógeno predominante expresado en SCC [305].

Las diferencias en el pronóstico también podrían estar influenciadas por los distintos comportamientos entre géneros. Las investigaciones de Castellsagué et al. [306] sugieren que el consumo de alcohol y tabaco es mucho mayor en los hombres con cáncer de esófago en comparación con las mujeres, y que el alcoholismo y el tabaquismo se asocian con una menor supervivencia en el carcinoma de células escamosas de esófago, con un efecto exponencial [307] [308].

En cuanto al adenocarcinoma, la asociación con el tabaquismo es más débil y el alcohol no es un factor de riesgo, lo que podría explicar la disparidad observada en la supervivencia entre los principales tipos histológicos de cáncer de esófago.

El sexo no influyó en la vía de abordaje quirúrgica utilizada de modo significativo ($p=0,156$).

En nuestra serie no hubo diferencias significativas en la morbilidad ni en la recidiva en relación al sexo al igual que en el estudio de Aghcheli et al. [309].

El sexo, tampoco se relacionó significativamente, con una menor supervivencia global ni afectó a la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de modo significativo, $p=0,279$ y $p=0,492$, respectivamente.

5.3. Estado general del paciente

El índice de fragilidad es un método utilizado para determinar la edad biológica de un paciente en contraposición a la edad cronológica. Según Fischer et al. [310] en la esofagectomía, el estado funcional ECOG y la clasificación ASA son factores predictores significativos de mortalidad a los 30 días.

En la predicción de la mortalidad a 90 días, el estudio de Fischer determinó que el grado ASA tuvo la asociación más fuerte para ésta predicción; para el grado III de ASA versus el grado I de ASA, con una Odds Ratio de 4,73 (IC 95% entre 2,24 a 9,99) para la mortalidad a 30 días y de 5,01 (IC 95% entre 2,84 a 8,83) en el grado III de ASA versus el grado I de ASA para la mortalidad a 90 días.

Estos datos coinciden con los publicados por Wright et al. [311] que indican que entre los factores predictores de complicaciones mayores, de modo significativo, se halla el grado ASA, entre otros.

Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 3 tenían un riesgo tres veces mayor de presentar mortalidad a 30 o 90 días que aquellos con ECOG 0. Chau et al. [312] incluye el estado funcional ECOG ≥ 2 en su análisis multivariante como factor pronóstico de mala respuesta a la neoadyuvancia.

Según Erdogan et al. [313] la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son más prolongadas tras la quimioterapia en los pacientes que tienen un buen estado funcional (ECOG 0-1). Por ello, en su análisis multivariante define el estado funcional como un factor pronóstico de supervivencia global y libre de enfermedad tan importante como el control de la enfermedad.

En nuestra serie, se han observado diferencias significativas ($p=0,023$) en el estado funcional entre los distintos abordajes utilizados.

En nuestra serie, el grado ASA y el estado funcional ECOG no tuvieron significación estadística en la supervivencia global y tampoco en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años.

En nuestro análisis multivariante, el estado funcional no ha sido un factor con influencia en la morbilidad, la recurrencia o la supervivencia global.

Cuando categorizamos por abordajes quirúrgicos, en el abordaje transhiatal, el estado funcional del paciente ha sido un factor independiente que se ha relacionado con la supervivencia global.

5.4. Tratamiento neoadyuvante.

En las últimas tres décadas, las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes con cáncer de esófago han mejorado. Probablemente los factores responsables de este aumento de supervivencia se deben a una combinación de las técnicas quirúrgicas, con la inclusión de la cirugía mínimamente invasiva, a los progresos de la quimioterapia sistémica y radioterapia, y sobre todo a la creciente aceptación del tratamiento multimodal [204] [314].

El beneficio de supervivencia de la terapia neoadyuvante en comparación con la resección quirúrgica como único tratamiento ha sido bien establecido tanto para el SCC como para ADC, y es más pronunciado en aquellos que logran una respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia [263].

Este planteamiento se ha instaurado gracias a muchos ensayos y entre ellos a destacar el ensayo CROSS [204], en el que Shapiro et al. demostraron que la quimiorradioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel asociada a la cirugía, en comparación con la cirugía sola, mejora el control de la enfermedad locorregional durante un período más prolongado. Este estudio demostró además, que el beneficio de supervivencia global y el de la supervivencia libre de enfermedad era mayor para ambos subtipos histológicos de cáncer de esófago o de unión esofagogástrica.

Investigadores como Cooper et al. [315] o Bedenne et al. [316] han demostrado que la QRT definitiva, como único tratamiento en el cáncer escamoso de esófago localizado, puede dar como resultado tasas de supervivencia similares a las obtenidas en la combinación de quimiorradioterapia y cirugía.

Determinar la presencia de una respuesta patológica completa a la QRT neoadyuvante es un factor importante en la selección de estrategias de tratamiento, especialmente si se contempla la terapia no quirúrgica. En la actualidad, la biopsia endoscópica es el estudio fundamental para valorar dicha respuesta.

Según Miyata et al. [317] los hallazgos de la biopsia endoscópica se correlacionan significativamente con la regresión patológica del tumor y la

afectación ganglionar, y son buenos predictores de la supervivencia ante una biopsia negativa tras el tratamiento.

En sentido contrario, Sarkaria et al. [318] indican que una biopsia negativa en la endoscopia es un mal predictor de respuesta patológica completa al existir enfermedad local identificada tras la esofaguectomía en el 69% de las muestras. Concluyen que una biopsia negativa no es un predictor útil de respuesta completa tras el tratamiento neoadyuvante.

Además, la endoscopia con biopsia no puede determinar la presencia de la respuesta tumoral a la terapia de inducción, en la enfermedad ganglionar residual [136].

Según Sarkaria et al., clasificar a los candidatos quirúrgicos con adenocarcinomas potencialmente resecables del esófago distal y la unión gastroesofágica a un tratamiento no quirúrgico basado en los hallazgos de endoscópicos post-QRT no debe considerarse atención estándar. La resección sigue siendo el tratamiento de elección hasta que se desarrollen modalidades alternativas más rigurosas para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante.

En nuestra serie mediante el tratamiento neoadyuvante, no se alcanzó la significación estadística ni en la supervivencia global ni en la libre de enfermedad a 5 años, aunque dado el periodo tan prolongado de la serie con el uso limitado de la radioterapia y a la incorporación de varios fármacos quimioterápicos en el tiempo, esta variable creemos que tiene una valoración limitada.

5.5 . Localización del tumor

Se han informado peores tasas de supervivencia cuando la localización del cáncer de esófago esta en el tercio superior. En el estudio de Kato et al. [319], los tumores proximales tenían menor tasa de resección, menor número de resecciones R0 y una supervivencia global más pobre.

En este mismo sentido, autores como Law et al. [320] han sugerido que la localización del tumor puede afectar la supervivencia del carcinoma de esófago resecable. Según él, los tumores localizados por encima de la bifurcación traqueal tuvieron peor pronóstico debido a que su resección radical puede verse limitada por la proximidad de la tráquea y los nervios laríngeos recurrentes. Tanabe et al. [111] argumenta también que la diseminación linfática suele ser preferentemente proximal, lo que hace que la eliminación del tumor sea poco probable cuando no se realizan una linfadenectomía mediastínica superior y cervical bilateral dado que hasta en el 60% de los casos, según éste autor, existe un flujo linfático hacia los ganglios supraclaviculares.

Es por todo ello que Law et al. [321] considera que la localización infracarinal es un factor pronóstico favorable.

Por el contrario, Situ et al. [322] después del análisis retrospectivo de su serie indicó que la localización del tumor no tiene significación estadística en su análisis univariante ($p=0,015$). Lo que concuerda con los trabajos de Yang et al. [323] en su análisis sobre 1220 pacientes con SCC en los que tampoco observa significación estadística ($p=0,191$).

El hecho de que la ubicación del tumor influya en el pronóstico tiene implicaciones debidas al tipo histológico de los cánceres, de células escamosas y adenocarcinomas, que presentan diferentes perfiles de riesgo dados sus factores etiológicos distintos. Bollschweiler et al. [324] indica que los pacientes con SCC presentan un estado deficiente nutricional y una función pulmonar y hepática gravemente comprometidas ($p < 0,05$) lo que plantea diferentes riesgos quirúrgicos a la hora de planear una esofaguectomía.

Los adenocarcinomas se ubican principalmente en la parte inferior del esófago, mientras que los tumores de células escamosas se ubican más proximalmente [164] [124]. Según Law et al., si los tumores ubicados en la bifurcación traqueal o por encima de ella tienen un pronóstico más precario, entonces la ventaja informada sobre la supervivencia en los adenocarcinomas puede depender de la ubicación del cáncer más que del comportamiento biológico de diferentes tipos de células.

La localización del tumor tuvo una influencia significativa en nuestra serie en el abordaje quirúrgico ($p=0,001$). La localización del tumor fue fundamentalmente en la unión esofagogástrica (67,1%) y no influyó de modo significativo en las complicaciones, en la recurrencia ni en la supervivencia global y la libre de enfermedad, ($p=0,718$) y ($p=0,579$), respectivamente.

5.6. Según el tipo celular

Con sus diferentes distribuciones geográficas en cuanto a su incidencia, sus factores de riesgo, las ubicaciones anatómicas predominantes y sus características biológicas tumorales, hacen plantear los subtipos histológicos del carcinoma escamoso y el adenocarcinoma como entidades distintas [325].

Los estudios han demostrado que el SCC prolifera más rápidamente que ADC y, por lo tanto, responde mejor a la radiación. Además, el SCC ocurre con mayor frecuencia en el tercio superior y medio del esófago, mientras que el ADC ocurre en el tercio inferior y en la unión gastroesofágica. Por ello se ha sugerido que el ADC distal debe agruparse junto con los cánceres gástricos como una entidad única distinta del SCC distal con el objetivo de comparar los resultados oncológicos y la supervivencia global tras el tratamiento, en ambos tipos histológicos [326].

Lindenmann et al. [194] analizó el riesgo de recurrencia de su serie distinguiendo un comportamiento diferente para los carcinomas escamosos y para los adenocarcinomas. Los pacientes con carcinomas escamosos tenían una incidencia significativamente mayor de recurrencia locorregional, en comparación con la recurrencia a distancia en los adenocarcinomas. Su grupo describió una recurrencia más precoz en los carcinomas escamosos, en particular durante el primer año postoperatorio. Como consecuencia, los pacientes con carcinomas escamosos tuvieron una supervivencia global significativamente más corta de 13 meses, en comparación con el adenocarcinoma que alcanzó los 37 meses. Este hallazgo, en su serie, podría reflejarse en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años significativamente diferente del 46,1% para los pacientes con adenocarcinoma y del 22,0% para los pacientes con carcinoma escamoso.

Sin embargo, los estudios en los que se utilizaron análisis multivariantes de factores pronósticos demostraron que el tipo de células histológicas, incluida la presencia de esófago de Barrett, no fue un predictor independiente de supervivencia para los pacientes con carcinoma de esófago o unión gastroesofágica [327] [328].

En nuestra serie el tipo celular más frecuente fue el adenocarcinoma con el 59,3% de los casos, correspondiente a la localización en de la unión esofagogástrica.

En la serie analizada, el tipo celular no influyó de modo significativo en las complicaciones ni la recurrencia. Tampoco presento significación ni en la supervivencia global ($p=0,815$) ni en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p=0,637$).

5.7 Del grado diferenciación celular

La determinación del pronóstico del CE todavía se realiza fundamentalmente mediante el uso de características patológicas posoperatorias que se basan en el sistema de estadificación TNM [123].

El grado de diferenciación celular es uno de los factores relacionados con el riesgo de recurrencia y menor supervivencia por muchos autores, incluso cuando no existe afectación ganglionar [329] [330]. Este factor se ha relacionado incluso significativamente con la presencia de metástasis a distancia como informa Wang et al. [331] en su análisis multivariante.

El estudio de Khan et al. [332] también destaca la importancia del grado de diferenciación celular como determinante de la supervivencia.

Estudios previos sobre el carcinoma de células escamosas han extraído conclusiones contradictorias sobre la importancia de la diferenciación tumoral. Robey-Cafferty et al. [333] examinaron a 69 pacientes con carcinoma de células escamosas del esófago y mostraron que el grado era una variable determinante pronóstica independiente. Por el contrario, Edwards et al. [334] no encontró asociación entre el grado de diferenciación y supervivencia en el carcinoma escamoso.

Los estudios sobre la influencia del grado de diferenciación tumoral en el adenocarcinoma han sido controvertidos con respecto a su importancia pronóstica. Langley et al. [335] informó que el grado de diferenciación pobre, no tenía significación estadística para la supervivencia en su análisis multivariante de su serie, donde el 68,4% de los cánceres eran adenocarcinomas. Para Stein et al. [336] el grado de diferenciación favorable tampoco alcanzó significación pronóstica de modo aislado, aunque su combinación con otros factores como la invasión vasculolinfática ausente, le confirió a los adenocarcinomas un buen pronóstico sobre la supervivencia en su serie. Sin embargo, para el grupo de Lindenmann et al. [194] el grado de diferenciación obtiene significación para la recurrencia aunque sólo en su análisis univariante. Xi et al. [337] analizando el impacto histológico en su serie

identifica significación en el grado de diferenciación celular en el análisis univariante y multivariante.

En nuestra serie, en el análisis univariante, el grado de diferenciación celular no tuvo significación en la recurrencia ($p=0,196$). No alcanzó significación estadística en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p=0,022$) pero si que influyó en la supervivencia global a los 5 años de modo significativo ($p=0,006$).

El análisis multivariante de la serie indica que el grado histológico celular es un factor que influye de modo independiente en el pronóstico de la supervivencia global de la serie.

Con respecto a los abordajes analizados individualmente, el análisis multivariante de la serie, sólo demostró una relación pronóstica de la supervivencia global con el abordaje transhiatal.

5.8 Tamaño del tumor.

Antes de 1987, la longitud del tumor esofágico ≤ 5 cm se clasificaba como estado T1 y el tumor esofágico > 5 cm como estado T2 en el sistema de estadificación TNM del AJCC. La longitud del tumor se reemplazó por la profundidad de la invasión de la pared esofágica en la 2ª edición del sistema de estadificación TNM de 1987 [338].

La visión convencional sobre la propagación del cáncer es que el cáncer adquiere capacidad metastásica como resultado de la acumulación de mutaciones a medida que crecen [339]. En base a esta afirmación, Rice et al. [340] la hace extensiva al cáncer de esófago que inicialmente se disemina hacia la submucosa y tras infiltrar la pared esofágica, drena hacia los ganglios linfáticos regionales o directamente hacia el conducto torácico. En la mayoría de los cánceres de esófago, este proceso ocurre cuando el cáncer ha invadido las áreas más profundas. Rice et al. presentó una serie de más de 300 pacientes con adenocarcinoma (82%) y carcinoma de células escamosas (15%), indicando que la probabilidad de afectación ganglionar está relacionada con el aumento de la categoría T. El porcentaje de pacientes con enfermedad N1 es 0% para Tis, 11% para T1, 43% para T2, 77% para T3 y 67% para T4 ($p < 0,001$). Concluyendo que la progresión de la categoría T es un predictor importante de la observación de ganglios linfáticos positivos.

Varios estudios han evaluado la influencia de la longitud del tumor en el pronóstico del carcinoma de esófago y han reportado un impacto significativo en el pronóstico tanto para los pacientes con adenocarcinoma como para aquellos con carcinoma escamoso [206].

Griffiths et al. [341] en su estudio retrospectivo sobre cáncer de esófago en el que incluía los dos tipos histológicos, adenocarcinomas ($n=225$) y carcinomas de células escamosas ($n=72$) con una longitud media del tumor de 3,5 cm (rango 0,5-14 cm), informo que la longitud $> 3,5$ cm se asoció con un aumento de la categoría T ($p=0,0001$), de la categoría N ($P = 0,032$) y a un mayor estadio ($p=0,003$), así como también se asoció significativamente con una mayor afectación de los márgenes de los resección longitudinales ($p=0,02$). En su análisis univariante la longitud del tumor $>3,5$ cm se asoció con una peor

supervivencia general en comparación con los tumores <3,5 cm ($p=0,0002$). En su análisis multivariante la longitud del tumor siguió siendo un factor pronóstico significativo ($p=0,04$).

Vadhvana et al [342] informó sobre su serie en la que se incluyeron un total de 281 pacientes en la que la mediana de la longitud del tumor fue de 3 cm (rango intercuartílico 2-4,5 cm). Su análisis multivariante demostró que los tumores más largos se asocian significativamente con una mayor tasa de recurrencia local ($p = 0,028$), presencia metástasis ($p=0,016$), progresión de la enfermedad ($p=0,001$) y el conjunto de estos factores se asociaba con una menor supervivencia libre de enfermedad ($p=0,001$).

Xi et al. [337] en su análisis sobre la influencia sobre el impacto histológico en la recurrencia no encuentra significación estadística para el tamaño en ninguno de los tipos histológicos ni en su análisis univariante ni en el multivariante.

A diferencia de lo expuesto por estos autores, en nuestra serie, coincidimos con Xi et al sobre este aspecto. La longitud del tumor no tuvo un valor significativo ni en la presencia de complicaciones, ni en la recurrencia. Tampoco existió significación en la supervivencia global a 5 años ($p=0,222$) ni en la libre de enfermedad a 5 años ($p=0,244$).

Tampoco influyó en la vía de abordaje utilizada de modo significativo ($p=0,588$).

5.9 De la invasión vascular.

Gu et al. [343] considera la invasión vasculolinfática, como un factor de riesgo independiente pronóstico de supervivencia disminuyéndola de modo significativo a 5 años. Esta afirmación ha sido compartida por autores como Ide et al. [344].

La invasión vasculolinfática se define generalmente como la presencia de células tumorales dentro de los vasos linfáticos y/o los vasos sanguíneos [345]. La presencia de una invasión vasculolinfática predice un alto riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y confiere un mal pronóstico del carcinoma de esófago incluso en aquellos que presentan ganglios linfáticos negativos, mientras que la invasión de los vasos sanguíneos está estrechamente relacionada con la recurrencia hematológica [182].

Según Huang et al. [346] para los pacientes con ganglios negativos, la invasión vasculolinfática y la categoría T fueron dos predictores independientes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,001$). En su modelo de puntuación de riesgo la combinación de la positividad de la invasión vasculolinfática y la categoría T mejoró la precisión predictiva del sistema TNM para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en un 3,5% y un 4,8%, respectivamente ($p < 0,001$). La supervivencia global en pacientes con SCC en su estadio TxN0M0 y presencia de invasión vasculolinfática fue similar a la del estadio TxN1M0, lo que determinaría una importancia pronóstica independiente de la invasión vasculolinfática, pudiendo ser considerados para una estadificación superior en el estadificación patológico.

Wang et al. [347] afirma que la frecuencia de invasión vasculolinfática fue significativamente mayor en pacientes con clasificaciones de pN más altas ($p < 0,001$). En los análisis de subgrupos, la presencia de invasión vasculolinfática disminuyó significativamente la supervivencia general en pacientes en estadio pN0, pN2 y pN3. Sugirió que los pacientes que presentan invasión vasculolinfática incluso sin nodos afectados, tienen una supervivencia global similar a los pacientes que presentan metástasis ganglionares. Presentando un valor pronóstico significativo independiente en el SCC ($p < 0,001$) y

concluyendo que para éstos, la invasión vasculolinfática podría infravalorar la clasificación pN.

En su artículo sobre el efecto de la invasión vasculolinfática, Scheifer et al. [348] informa en el mismo sentido que el grupo de Wang et al.. Indica que existe una fuerte correlación entre la invasión vasculolinfática en los tumores primarios y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos ($p < 0,001$). Por ello, concluye que ésta tiene un fuerte impacto negativo en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en su análisis univariante y en la supervivencia libre de enfermedad en su análisis multivariante.

En nuestra serie, la invasión vascular tiene significación estadística en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global ($p < 0,001$). Coincidiendo con lo expuesto anteriormente, la presencia de invasión vascular es un factor pronóstico importante en nuestra serie.

En el análisis de la morbilidad no hemos observado ninguna diferencia.

En el análisis de la recidiva se observa un aumento de la recidiva global (60,8% vs 36,2%) que presenta significación estadística ($p = 0,003$).

Los pacientes que presentan invasión vascular tienen una significativa peor supervivencia global a los 5 años (15,8% vs 40,5%) ($p = 0,004$) y una peor supervivencia libre de enfermedad (13,1% vs 38,5%) ($p = 0,002$).

5.10 De la invasión perineural

La invasión perineural comprende la invasión neoplásica de los nervios y es una ruta poco reconocida de diseminación metastásica que se puede observar en ausencia de invasión linfática o vascular. Es considerado un marcador de mal pronóstico y su presencia está relacionada con una menor supervivencia global [349]. Aunque otros datos han sugerido que la invasión perineural en el cáncer de esófago, no se asocia significativamente con la supervivencia específica del cáncer y no posee un valor pronóstico independiente [350].

Gao et al. [351] en su metaanálisis indica que el análisis de la Hazard Ratio combinada de los análisis multivariados indicó que su efecto pronóstico sobre la supervivencia global fue independiente de la profundidad de la invasión, el estado de los ganglios linfáticos y el grado del tumor, así como de otras características clínico-patológicas.

En la publicación de Griffin et al. [352] informó que la invasión de los nervios por células cancerosas (invasión perineural) se detectó en el 12% de los cánceres de esófago y ésta se asoció con una menor supervivencia de modo significativo. Informó de la presencia de receptores para el factor de crecimiento nervioso: receptor neurotrófico tirosina quinasa 1 y receptor del factor de crecimiento nervioso. Sugiriendo una asociación de las células cancerosas esofágicas, por su alta producción de estos factores neurotróficos, en presencia de la invasión perineural ($P=0,02$).

La incidencia de la invasión perineural en cánceres de cabeza y cuello varía considerablemente según la histología, pero se informa con mayor frecuencia en el carcinoma de células escamosas en el que la incidencia es tan alta como 80% [353]. La invasión perineural es una característica patológica significativa en los cánceres de cabeza y cuello, presagiando disminución de la supervivencia, aumento de las tasas de recurrencia locorregional y un tiempo más corto hasta la recurrencia [354].

El estadio pTNM y la diferenciación tumoral son los predictores de riesgo mejor establecidos para aspectos importantes que afectan los resultados de los pacientes con SCC [355]. Los resultados de Chen et al. [356] apoyan la

idea de que constatar la presencia de la invasión perineural puede mejorar la capacidad de pronosticar la supervivencia global en los pacientes con SCC, especialmente en aquellos pacientes con ganglios linfáticos resecados negativos. Por tanto, la evaluación de la invasión perineural puede convertirse en un factor de predicción pronóstica sobre la supervivencia.

Pero las investigaciones sobre el papel pronóstico de la invasión perineural en el carcinoma de la unión esofagogástrica han dado a conocer resultados contradictorios. El análisis estratificado de Gao et al. [351] por tipo de célula también mostró que la positividad de invasión perineural predijo una mala supervivencia global en el subgrupo histológico del ADC, lo que probablemente ampliaría su importancia en la práctica clínica.

Al contrario, en nuestra serie la invasión perineural no presentó significación estadística en la recurrencia, $p=0,071$.

Tampoco presentó significación en la supervivencia global a 5 años, ni en la supervivencia libre de enfermedad, $p=0,165$ y $p=0,182$ respectivamente.

5.11 De la afectación ganglionar

La categoría pN es el componente principal del sistema de estadificación TNM [123].

La metástasis en los ganglios linfáticos se consideran como uno de los factores pronósticos más importantes, y el número de ganglios linfáticos positivos se considera uno de los parámetros de estadificación en el American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM para el cáncer de esófago [357].

La presencia y el número de metástasis en los ganglios linfáticos se encuentran entre los factores de pronóstico más importantes en el carcinoma de esófago y son predictores independientes de supervivencia a largo plazo en los dos tipos celulares más importantes [178] [358] [359].

La literatura actual demuestra que la cantidad de ganglios linfáticos resecados es un factor pronóstico significativo para los pacientes con SCC después de una esofagectomía R0 [360].

Peyre et al. [361] examinaron el papel del número de ganglios linfáticos extirpados concluyendo que es un buen predictor de la supervivencia global a 5 años, cuando la extirpación alcanza 23 o más ganglios linfáticos regionales en la linfadenectomía.

Rizk et al. [134] indicaron que la extirpación óptima del número de ganglios para una supervivencia máxima a 5 años está modulada por la categoría T, recomendando reseca 10 ganglios para pT1, 20 para pT2 y ≥ 30 para pT3 y T4 para poder ofrecer un pronóstico fiable sobre la supervivencia.

Muy al contrario de lo expuesto hasta ahora, tras el estudio de la base nacional de Suecia con 1044 esofagectomías, Vander Schaaf et al. [362] indica que el aumento de la extirpación de los ganglios linfáticos no disminuyó la mortalidad en ninguna etapa T específica, dando mayor importancia a las relación de ganglios afectados frente al número de ganglios extirpados.

El estudio de Nigro et al. [363] informó que el número de ganglios linfáticos afectados, independientemente de la profundidad de la invasión tumoral, se correlacionó con el desarrollo posterior de metástasis sistémica: 0% para

pacientes sin ganglios linfáticos metastásicos, 45% para pacientes con 1 a 4 ganglios linfáticos metastásicos, el 80% de metástasis con 5-9 ganglios linfáticos afectados y el 92% cuando estaban afectados 10 o más ganglios linfáticos afectados. Siendo este factor el predictor más significativo de supervivencia.

Zhu et al. [364] estudiaron a 332 pacientes con SCC torácico que tenían ≥ 15 ganglios extirpados mediante una linfadenectomía de tres campos de manera retrospectiva y concluyeron que el número ganglios linfáticos negativos puede servir para poder pronosticar de forma independiente a los pacientes con SCC.

Sin embargo, el estudio de Greenstein et al. [365] sobre un grupo de 972 pacientes con cáncer esofágico con ganglios negativos extraídos, investigó su influencia en la supervivencia posoperatoria. Demostró que el número de ganglios negativos obtenidos era directamente proporcional al aumento de la supervivencia global en los adenocarcinomas pero no así en los carcinomas escamosos.

Informó que incluso los pacientes con ganglios negativos todavía tienen un alto riesgo de recurrencia después de la cirugía, y que hasta el 40% de los casos, presentando la categoría pN0 desarrollan enfermedad recurrente después de la cirugía.

Nakamura et al. [366] indica que a diferencia del carcinoma gástrico, de colon, de pulmón y de mama, los ganglios centinelas regionales del carcinoma escamoso no se localizan en la vecindad del tumor primario y, que sus metástasis en los ganglios linfáticos, se distribuyen obviando estaciones ganglionares y se localizan en la región cervical o en el abdomen.

En la serie de Guo et al [187] de 45 pacientes con cáncer de esófago escamoso con pN0 (40,2%), la recurrencia se reconoció en los 3 años posteriores a la operación, con una mediana de tiempo en la recurrencia de 17,4 meses. Se objetivó una recidiva locorregional en 38 pacientes (33,9%) y metástasis hematológica en 7 pacientes (6,3%). Concluyó que la recurrencia locorregional fue el patrón de recurrencia más común en los pacientes con

SCC con ganglios linfáticos no metastásicos. Siendo la localización torácica en el tercio superior y medio y la categoría pT3-T4, los factores de riesgo independientes para la recurrencia después de la esofagectomía radical.

En nuestra serie, el 31,5% de los pacientes con nodos linfáticos negativos presentaron recurrencia.

En base podemos indicar que la presencia de nodos linfáticos negativos es una variable a tener en cuenta en la recurrencia del tumor.

La localización de los ganglios linfáticos metastásicos depende de la histología, de la ubicación del tumor primario y de la categoría T [367]. Los vasos de la densa red linfática que rodea el esófago están alineados de forma compleja y contribuyen a una diseminación multidireccional de metástasis en los ganglios linfáticos en el abdomen, el mediastino y el cuello [368].

El análisis multivariante de Tachibana et al. [369], da mayor relevancia pronóstica al ratio de ganglios patológicos (la proporción de ganglios invadidos y extraídos) en lugar del número total de ganglios linfáticos positivos de la categoría pN (proporción de riesgo 1,0). Previamente, el análisis multivariante de Roder et al. [370] en su serie de esofagectomías por carcinoma escamoso, identificó el ratio de ganglios linfáticos invadidos y extirpados ($p < 0,001$) como el segundo factor pronóstico más importante sugiriendo ya en 1994 que la extensión de la linfadenectomía podrá mejorar la supervivencia en pacientes con una proporción baja de ganglios mediastínicos invadidos.

También Tan et al. [371] , tras un análisis retrospectivo de una serie de 700 esofagectomías por carcinoma escamoso, afirmaron que la ratio de ganglios metastásicos sobre el total de ganglios extirpados, es un factor pronóstico independiente después de la esofagectomía y tiene más potencial para predecir los resultados del paciente, independientemente de los ganglios extirpados.

Según Tan et al. [371] aunque se reconoce las importancia pronostica de la proporción de los ganglios afectos en relación a los extirpados, actualmente

no hay consenso sobre los umbrales óptimos para el ratio de ganglios linfáticos en el cáncer de esófago.

Bogoevski et al. [372] evaluaron a 255 pacientes clasificando el ratio de los ganglios en cinco categorías (0, <11%, 11%, -33% y, > 33%) y lo identificaron como un factor pronóstico independiente para la supervivencia global.

Mariette et al. [373] analizaron 536 pacientes para enfatizar las diferencias pronósticas significativas entre dos categorías de ratio de ganglios linfáticos ($\leq 0,2$ y > 2) tanto para predecir la recurrencia como la supervivencia global a 5 años. Se ha demostrado que la ratio de ganglios linfáticos tiene utilidad cuando la estadificación sea inadecuada debido a una obtención de nodos linfáticos insuficiente.

Holscher et al. [374] informó en el mismo sentido para el adenocarcinoma identificando un cociente de ganglios linfáticos afectados inferior a 0,3 en lugar del número de metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes (pN1) con < 0.3 de los ganglios linfáticos invadidos fue del 45%, en comparación con el 0% para > 0.3 de los ganglios invadidos.

Estos hallazgos sugieren que la disección extensa y meticulosa de los ganglios linfáticos, es decir, un denominador más alto en la proporción de ganglios linfáticos, es importante para definir y mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de esófago, independientemente del tipo histológico, carcinoma escamoso o adenocarcinoma.

El análisis univariante de nuestra serie con respecto al ratio de ganglios afectados (0%, 1-19% y, 20-100%) alcanzó significación en la recurrencia ($p=0,001$) y también en la supervivencia global a 5 años y en la libre de enfermedad, con la misma significación ($p=0,001$).

En el análisis multivariante el ratio de ganglios patológicos alcanzó significación en el análisis de toda la serie en la supervivencia libre de enfermedad con un HR de 1,3 IC 95% (1,022-1,648) ($p=0,033$).

No se identificaron factores pronósticos independientes en el abordaje transtorácico.

En el abordaje transhiatal en la supervivencia global ($p=0,011$) y en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,013$).

En el abordaje en decúbito prono en la supervivencia global ($p=0,004$) y en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,001$).

El ratio de nodos linfáticos positivos es un factor independiente de supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad con una HR de 1,6 y 1,7, respectivamente en el abordaje transhiatal y una HR de 3,3 y 3, respectivamente en el abordaje mínimamente invasivo. Estos datos sugieren que el abordaje mínimamente invasivo mejora la supervivencia, en nuestra serie, sin aumentar las complicaciones mayores (grado Clavien-Dindo III y IV).

5.12 Esófago de Barrett

Los resultados del estudio de Corley et al. [375] indican que, entre los pacientes con adenocarcinomas de esófago y cardias gástrico con un diagnóstico previo de esófago de Barrett, al estar incluidos en programas de vigilancia endoscópica específicos, presentaron un menor estadio tumoral que se acompañó de una mejor supervivencia al final del seguimiento. Sus hallazgos, los consideran consistentes y, concluyendo que los adenocarcinomas de esófago detectados por vigilancia están asociados con un estadio de cáncer más bajo y una mejor supervivencia.

Peters et al. [336] y Van Sandick et al. [376] informaron por separado que, entre los pacientes con esófago de Barrett que recibieron resección quirúrgica por adenocarcinoma, la supervivencia a 2 años fue significativamente mayor para los pacientes de vigilancia (85%-90%) frente a los pacientes sin vigilancia (20%-43% de supervivencia).

En nuestra serie la presencia de esófago de Barrett no tuvo ninguna significación estadística en la recurrencia de la enfermedad ($p=0,772$). Tampoco tuvo significación de la supervivencia global ($p=0,791$) ni en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años ($p=0,907$).

5.13. Del estadiaje tumoral.

El estadiaje tumoral se considera un factor pronóstico importante y está descrito en multitud de series [123] [165] [377] [378] [379].

Varios estudios han analizado los factores que influyen en la recurrencia en pacientes después del tratamiento multimodal Lee et al. [377] en su serie de 465 pacientes con cáncer de esófago resecable identificaron entre otras variables, que en los predictores independientes de recurrencia y de supervivencia libre de enfermedad se encontraban los estadios patológicos avanzados (II / III / IV), en un modelo de regresión multivariante ajustado.

Eng et al. [379] y Yuequan et al. [380] en su análisis multivariante, observó que las características patológicas asociadas con la disminución de la supervivencia global incluyeron el estadio, la invasión linfovascular y los márgenes quirúrgicos positivos.

Coincidimos con estos autores en los mismos resultados.

En el análisis de morbilidad no hemos observado ninguna diferencia estadística relacionada con el estadio tumoral.

La recurrencia global también presentó una frecuencia del 18,3% vs 91,7% según el estadio 0 vs el estadio IVA respectivamente, con significación estadística ($p=0,001$).

El análisis del estadio tumoral, en nuestra serie, en relación a la supervivencia global a 5 años del 42,8% vs 0% según el estadio 0 vs el estadio IVA respectivamente, tienen significación estadística ($p=0,001$). Del mismo modo, también alcanza significación estadística ($p=0,001$) la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 42,8% vs 0% según el estadio 0 vs el estadio IVA respectivamente.

El análisis multivariante presentó significación estadística en relación al estadio tumoral sin relación con el abordaje quirúrgico ($p=0,014$).

Al igual que Khan et al. [332] en nuestro estudio, el subtipo histológico del tumor, así como la ubicación del tumor y el grado de diferenciación, no logró mostrar impacto en ninguno de los parámetros oncológicos estudiados.

5.14. Del margen afecto.

Es conocido que el margen de resección longitudinal positivo es un factor de mal pronóstico en el cáncer de esófago [381]. Esta afirmación es menos clara con respecto a la importancia del margen circunferencial afecto en la pieza anatomopatológica tras la resección.

La resección completa del tumor primario con un margen de resección adecuado al tejido sano es el objetivo principal de la terapia curativa. Según el grupo Park et al. [382], la afectación del margen de resección en tumores con categoría T1 o T2 se atribuye a una mala técnica. Indicando que la inclusión de tumores T1 o T2 en el análisis sobre la afectación del margen circunferencial podría sesgar la valoración de los resultados obtenidos.

En base a los estudios de Quirke et al. [383] sobre el margen circunferencial afecto en el cáncer de recto, Sagar et al. [384] extrapoló estos datos a la esofagectomía en el cáncer de esófago, informando por primera vez sobre la asociación de la afectación del margen circunferencial y un mayor riesgo de recurrencia locorregional.

El margen de resección circunferencial positivo tras la resección oncológica radical por cáncer ha sido propuesto como un marcador pronóstico de la supervivencia. Actualmente sigue sin ser categorizado en la octava edición de la clasificación de los cánceres de esófago y de la unión esofagogástrica de la AJCC/UICC [123].

En el análisis del global de la serie, la resección R0 no tuvo significación estadística en la recurrencia ($p=0,401$).

En el análisis univariante presentó significación estadística en la supervivencia global y en la libre de enfermedad a los 5 años ($p=0,001$).

En el análisis multivariante de la serie, el margen quirúrgico afecto influyó significativamente en la supervivencia global a 5 años ($p=0,013$) y también en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p=0,011$).

En el análisis multivariante, la resección R0, no se identificó como factor pronóstico independiente relacionado con la recidiva en ninguno de los abordajes quirúrgicos.

5.15. Según el abordaje quirúrgico.

La supervivencia global en el cáncer localizado viene definida por el estadiaje tumoral. La calidad de la exéresis quirúrgica condiciona una valoración adecuada del mismo, al identificar y extirpar un número de nódulos linfáticos suficiente tras una esofaguectomía [132][385].

Muchos autores como Schwarz et al. [386] o Kang et al. [387] entre otros, han puesto de relieve la evidencia de que una linfadenectomía extendida se asocia con una mayor supervivencia.

Las estrategias quirúrgicas se han desarrollado con la esperanza de que una meticulosa disección ganglionar contribuya a definir mejor el estadiaje del tumor, disminuyendo la recurrencia locorregional y aumentando la supervivencia libre de enfermedad. Estas estrategias se fundamentan a partir de las linfadenectomías radicales, como la esofaguectomía en bloque propugnada por Peyre et al. [361] y Hagen et al. [388] y la disección en tres campos Collard et al. [389], aunque la extensión de la cirugía siempre esta en función del estadio tumoral.

La diseminación neoplásica más allá de la pared esofágica no excluye la supervivencia y curación a largo plazo, ya que en parte depende de la experiencia del equipo quirúrgico. Akiyama et al. [103] que incluyen la disección linfática cervical al tratar el subtipo histológico del carcinoma escamoso, con tasa de supervivencia a 5 años en estos pacientes puede llegar al 27%.

Los autores críticos de la esofaguectomía mediante un abordaje transhiatal argumentan que una linfadenectomía en bloque transtorácica obtiene un número superior de nodos frente a la esofaguectomía transhiatal de modo significativo.

Yekebas et al. [390] disecaron significativamente más ganglios linfáticos en el grupo transtorácico ($25,9 \pm 14,4$) en comparación con el grupo transhiatal ($14,6 \pm 12,1$; $P < 0,001$). Hulscher et al. [391] compara los dos abordajes en una serie de 263 pacientes con adenocarcinomas y con localización predominante en esófago distal y unión esofagogástrica, obteniendo significación estadística

en el número de nodos extirpados en el abordaje torácico 31 ± 14 frente a los obtenidos en el abordaje transhiatal 16 ± 9 .

Ninguna de las dos series recomendó una vía de abordaje determinada al no presentar significación estadística en su supervivencia global. Los metaanálisis que han comparado la vía transtorácica frente a la vía transhiatal indican que el abordaje transtorácico permite una mayor exéresis y obtiene una mejor linfadenectomía, sin conseguir significación estadística ($p < 0,15$), aunque parecen informar sobre una tendencia a obtener mayor supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años (39% versus 27%) [392].

Con respecto a las morbilidades, las series que comparan el abordaje transhiatal y el transtorácico, informan de mayores pérdidas de sangre y complicaciones pulmonares en el grupo del abordaje transtorácico [393] [394] [171]. Los detractores del abordaje transtorácico indican que éste, presenta unas tasas de morbilidad y mortalidad después de la cirugía, que impiden para recomendarla como tratamiento quirúrgico estándar.

Son escasos los estudios controlados que confirman tasas de morbilidad y mortalidad más bajas para el abordaje transhiatal. En un análisis multicéntrico publicado por Rentz et al. [395] que incluyó a 945 pacientes, no pudieron evaluarse diferencias significativas en la morbilidad y mortalidad posoperatorias.

Por tanto, al plantear una esofagectomía abierta, las tasas de morbimortalidad quirúrgicas deben ser aceptables a la hora de seleccionar el abordaje, lo que depende en gran medida de la adecuada selección del paciente, de la experiencia del equipo quirúrgico y del centro hospitalario [212].

En un esfuerzo por mejorar los resultados quirúrgicos, los grupos japoneses, han defendido la extensión de linfadenectomía a la disección cervical.

Akiyama et al. [103] informa con la linfadenectomía cervical asociada, una tasa de supervivencia global del 55% a 5 años frente a la del 38,3% obtenida con la disección de los ganglios toracoabdominales.

Altorki et al. [215] indica que existen metástasis inesperadas a los ganglios laríngeos o cervicales recurrentes en el 36% de los pacientes, independientemente del tipo celular o ubicación dentro del esófago (tercio inferior 32% y tercio medio 60%). Ello implica un estadiaje superior e influye significativamente en la supervivencia global a 5 años. Su tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con ganglios cervicales positivos fue del 25%, incluyendo ambos tipos histológicos, escamoso y adenocarcinoma. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con ganglios negativos fue del 88% (N0) y el de aquellos con metástasis ganglionares fue del 33% (N1). La tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con ganglios cervicales positivos fue del 25% (escamosa 40%, adenocarcinoma 15%) frente a la supervivencia global a 5 años en pacientes con ganglios cervicales negativos del 44%.

Hay autores como Mitzman et al. [269] que apuntan que la esofaguectomía mínimamente invasiva (EMI) es la mejor opción para el cáncer de esófago, ya que se acompaña de una menor pérdida de sangre, menor dolor y menos complicaciones respiratorias, todo ello manteniendo los estándares oncológicos de exéresis R0 y el mismo número de nodos que los que obtiene una esofaguectomía transtorácica.

Yibulayin et al. [251] publica un metaanálisis en el que concluye que el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo tienen menos complicaciones que la esofaguectomía abierta. En su metaanálisis obtuvo una estancia hospitalaria corta y una incidencia menor de complicaciones totales de modo significativo (IC del 95% = 0,626 ~ 0,781; $p < 0,05$).

Akhtar et al. [396] en una revisión sistemática que incluye 13.269 pacientes compara el abordaje mínimamente invasivo (4948 pacientes) con la esofaguectomía abierta (8.321 pacientes) informando que la primera obtiene en el corto plazo mejores resultados postoperatorios que la cirugía abierta (menores complicaciones respiratorias, $p < 0,001$; menor pérdida de sangre, $p < 0,001$; estancia postoperatoria más corta, $p < 0,001$), aunque en su análisis incluye también esofaguectomías híbridas.

Palanivelu et al. [155] apunta a que la esofagectomía en prono puede llegar a sustituir a las técnicas abiertas al presentar en su serie una baja mortalidad (1,54%), una estancia hospitalaria de 8 días y una baja incidencia de neumonía posoperatoria, en línea a lo comunicado por otros autores.

Verhage et al. [397] y el metaanálisis de Biere et al. [150], publican sus resultados en el mismo sentido. Estos autores comparan los abordajes mínimamente invasivos frente a los abordajes abiertos, tanto por vía transtorácica como por vía transhiatal, concluyendo que la esofagectomía mínimamente invasiva puede lograr una recuperación postoperatoria más rápida con menor morbilidad, estadísticamente significativa, en la pérdida de sangre y en las complicaciones respiratorias.

Las razones por las que la esofagectomía mínimamente invasiva puede reducir las complicaciones respiratorias pueden ser [398] [399]:

- a) disminución del trauma quirúrgico con menor afectación de la pared torácica y del parénquima pulmonar,
- b) ocasionar menor dolor posoperatorio que favorecería una rehabilitación pulmonar más activa y la prevención de la infección pulmonar.

En nuestra serie, por el contrario, el abordaje quirúrgico que presentó un menor número de complicaciones totales, de modo significativo, fue el abordaje transhiatal (60,9%) frente al abordaje transtorácico (87,5%) o al mínimamente invasivo (83,3%). Las complicaciones de este abordaje pertenecen a los grupos I-II de la clasificación Clavien-Dindo en el 36,9% de los casos y grupos III-IV de la clasificación Clavien-Dindo en el 63,1% de los casos.

Sin embargo, fue el abordaje mínimamente invasivo, que ocupa el 23,5% de la serie, el que presentó de modo significativo ($p=0,001$), un menor número de complicaciones pertenecientes a los grupos III-IV de la clasificación Clavien-Dindo, en la línea con lo descrito por otros autores [400] [401].

Aunque su seguridad está bien establecida por los trabajos que comparan los resultados de los abordajes abiertos y mínimamente invasivos, como hemos

comentado en párrafos anteriores. Los resultados oncológicos que compararon los abordajes abiertos y laparoscópicos aún ofrecen resultados controvertidos.

Existen pocos estudios que han informado sobre los resultados del seguimiento a largo plazo de la cirugía mínimamente invasiva. En su mayoría, informan de una supervivencia por estadio comparable entre este abordaje y las esofagectomías abiertas [402] [403]

Takeuchi et al. [404] publicó que los avances técnicos y el desarrollo de equipos endoscópicos en la cirugía toracoscópica han dado como resultado un aumento del abordaje mínimamente invasivo en la esofagectomía. Sin embargo, las ventajas con respecto a los resultados a corto plazo y la viabilidad oncológica de la cirugía mínimamente invasiva no se ha establecido adecuadamente.

En el ensayo TIME, aleatorio y multicéntrico de Biere et al. [175], el número de número de ganglios linfáticos recolectados en cirugía mínimamente invasiva [21 (rango de 7-47)] en comparación con los de la cirugía abierta [20, (rango de 3-44)] revelaron un grado similar de resección, no significativo ($p=0,852$) entre los 2 procedimientos.

Mariette et al. en el ensayo MIRO [405] tampoco mostraron diferencias en el número medio de ganglios linfáticos recuperados tras esofagectomía híbrida mínimamente invasiva [21, (rango de 7-76)] frente a la esofagectomía abierta [22 (rango de 9-64)].

Mu et al. [406] en una revisión retrospectiva tampoco objetivó un número de ganglios linfáticos significativamente diferente entre el grupo de cirugía mínimamente invasiva y el grupo de cirugía abierta, con una mediana de 20 ganglios frente a 16 ganglios respectivamente ($p=0,740$).

Otros estudios como el metaanálisis de Dantoc et al. [407], informaron en sentido contrario. El número mediano (rango) de ganglios linfáticos encontrados en los grupos mínimamente invasivos y de cirugía abierta fue 16 (5,7-33,9) y 10 (3,0-32,8), respectivamente, con una diferencia significativa a favor de la cirugía mínimamente invasiva ($p=0,04$). El análisis de los datos

obtenidos de 17 artículos, informó sobre la posibilidad de que exista ya evidencia suficiente para que las técnicas mínimamente invasivas sean capaces de obtener un mayor número de nodos linfáticos debido a una mejor visualización del campo operatorio. Sin embargo estas técnicas no han demostrado diferencias significativas en la supervivencia comparando estadio por estadio. Concluye que la cirugía mínimamente invasiva es equivalente a la esofagectomía abierta estándar para lograr resultados oncológicos similares.

También el grupo de Mitzman et al. [268] obtuvo un mayor número de ganglios mediante el abordaje de mínima invasión. La media de los ganglios linfáticos examinados fue mayor en el grupo de MIE (16,3 frente a 14,5; $p < 0,001$), aunque no hubo diferencias en la supervivencia en su análisis de Kaplan-Meier, con una mediana de 48,7 meses para la esofagectomía abierta y 46,6 meses para mínima invasión.

El metaanálisis de Lv et al. [269] afirma que la esofagectomía mínimamente invasiva puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad, en relación a la mayor disección y extirpación de tejido realizada. Este metaanálisis no observó un número de publicaciones que obtuvieran significación estadística en el número de ganglios extirpados.

En nuestra serie, entre los distintos abordajes realizados obtenemos un mayor número de ganglios linfáticos en la videotoracoscopía (15 ± 9) frente a la cirugía abierta, transtorácica ($10,5 \pm 9$) y transhiatal (11 ± 10) alcanzando significación estadística ($p = 0,001$), en línea con lo informado por otros autores como Ahmadi et al. [408] o Li et al. [409].

Sin embargo y al igual que lo informado por otros autores como Mitzman et al. [410] y Biere et al. [411], nuestro análisis univariante en el abordaje mínimamente invasivo no alcanzó significación estadística con respecto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años.

5.16 De la presencia de complicaciones.

Existen controversias en los resultados publicados sobre la menor supervivencia ante la aparición de complicaciones postquirúrgicas tras la esofagectomía por cáncer de esófago. Los estudios son retrospectivos y con conclusiones dispares [412] [413].

Las complicaciones quirúrgicas podrían predisponer a que los pacientes vean afectada su supervivencia a largo plazo debido a una siembra de células tumorales relacionada con la complicación o su tratamiento o bien por la influencia negativa en la inmunidad del huésped [412].

Rutegård et al. [238] indica en un estudio poblacional prospectivo donde incluye 567 pacientes, que la presencia de complicaciones quirúrgicas son un predictor independiente de peor supervivencia y tiene un impacto en la supervivencia a largo plazo.

Otros estudios han abordado el impacto de las complicaciones quirúrgicas en la supervivencia a largo plazo después de la cirugía por cáncer de esófago. El estudio de Hirai et al. [414] abordó el impacto de las complicaciones médicas y quirúrgicas en 215 pacientes y encontró diferencias estadísticamente significativas entre los que sufrieron complicaciones y los que no ($p < 0,01$). De manera similar, el estudio de Rizk et al. [412] con 510 pacientes consecutivos de una institución de alto volumen informó una peor supervivencia entre los pacientes que sufrieron complicaciones quirúrgicas.

Ancona et al. [413] informa en su artículo que sólo la presencia combinada de complicaciones médicas y quirúrgicas predijo una peor supervivencia a largo plazo ($p < 0,001$), no existiendo significación ante la presencia aislada de complicaciones quirúrgicas.

Karl et al. [415] analizaron los factores pronósticos en 143 pacientes a los que se practicó una esofagogastrectomía Ivor Lewis y encontró que la ocurrencia de complicaciones (médicas y quirúrgicas combinadas) no afectó la supervivencia a largo plazo.

En nuestra serie, la presencia de complicaciones tuvo significación estadística en la supervivencia global a 5 años ($p=0,025$). Independientemente de que ésta fuese menor o mayor, según la clasificación de Clavien-Dindo ($p=0,477$).

No existió significación con la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p=0,075$).

CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Para obtener los objetivos planteados en la presente tesis se han estudiado de forma retrospectiva 36 variables registradas en una base de datos recogida de forma prospectiva de 162 pacientes intervenidos por cáncer de esófago por tres vías de abordaje.

El estudio se ha centrado en los siguientes aspectos:

- a) Calidad de la linfadenectomía según la vía del abordaje quirúrgico.
- b) La morbilidad y la mortalidad postoperatoria.
- c) La recidiva tumoral global.

Conclusiones:

1. El abordaje quirúrgico que permite realizar una linfadenectomía más extensa y obtener de forma significativa un mayor número de ganglios, ha sido el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono.
2. La morbilidad postoperatoria se ha visto influenciada por el abordaje quirúrgico. El abordaje mínimamente invasivo es el que ha presentado de forma significativa, un menor número de complicaciones mayores según la clasificación Clavien-Dindo.
3. Los principales factores relacionados con la recidiva se han mostrado dependientes del tumor y no están vinculados al tipo de abordaje quirúrgico. Sin embargo, la esofagectomía mínimamente invasiva en decúbito prono, en nuestra serie, es la que presenta un menor número de recidivas locorregionales.
4. Los pacientes con ≥ 4 ganglios afectados y un ratio de nodos linfáticos positivos elevado presentan mayor incidencia de recidiva.
5. En la supervivencia global, se ha visto influenciada de forma negativa por los factores dependientes del tumor, concretamente por el margen circunferencial afecto y grado de diferenciación tumoral.

6. El ratio de los nodos linfáticos afectados, el margen circunferencial afecto y grado de diferenciación tumoral se han mostrado como factores independientes desfavorables sobre la supervivencia libre de enfermedad

Relación de los abordajes quirúrgicos y la supervivencia:

7. En el abordaje transhiatal, los factores desfavorables relacionados con la supervivencia libre de enfermedad han sido: el ratio de nodos linfáticos afectados y la presencia de invasión vascular.
8. En el abordaje transtorácico no se ha objetivado ningún factor pronóstico independiente ni en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global.
9. El abordaje en decúbito prono, el ratio de los nodos linfáticos afectados ha presentado significación estadística tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global.

A partir de los resultados obtenidos se pueden dar respuesta a las preguntas planteadas en la hipótesis:

En nuestra serie, los resultados en los pacientes intervenidos de cáncer de esófago, ¿cumplen los estándares de calidad aceptados en la actualidad para el tratamiento quirúrgico?

En base a los resultados obtenidos tras el análisis de la morbi-mortalidad, la recidiva tumoral, la supervivencia actuarial y la supervivencia libre de enfermedad, podemos afirmar que los resultados de nuestra serie se adecuan a los datos publicados y aceptados en la literatura en el tratamiento quirúrgico de la esofagectomía con intención curativa de los pacientes.

¿Cuál es el abordaje quirúrgico que obtiene mayor número de ganglios linfáticos?

La cirugía mínimamente invasiva en decúbito prono permite una linfadenectomía más extensa obteniendo un mayor número de ganglios linfáticos de modo significativo frente a la obtenida por los abordajes abiertos (esofagectomía transtorácica y esofagectomía transhiatal).

¿La extensión de la linfadenectomía en la esofagectomía por abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono se ha relacionado con una mayor morbimortalidad?

El abordaje mínimamente invasivo no ha presentado una mayor mortalidad frente a los abordajes abiertos.

La extensión de la linfadenectomía en la esofagectomía mínimamente invasiva ha presentado de modo significativo un menor número de complicaciones mayores según la clasificación Clavien-Dindo.

¿Existen factores que nos puedan predecir la recidiva tumoral?

El estadio tumoral es un factor predictivo independiente de la recidiva de toda la serie.

El estadio tumoral y la invasión vascular son factores predictivos independientes de la recidiva tumoral en el abordaje torácico.

El abordaje mínimamente invasivo es el que presenta una menor recidiva local con una probable relación con una mayor extensión de la linfadenectomía.

¿Podemos predecir que factores influyen en la supervivencia de estos pacientes?

Los pacientes que tengan tumores con un grado histológico mal diferenciado o cuya exéresis presenta un margen circunferencial afecto, tienen una peor supervivencia global.

Los pacientes con mayor ratio de ganglios linfáticos afectados, con margen circunferencial afecto tienen menor supervivencia libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin TA, Ye L, Sanders AJ, Lane J, Jiang WG. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective [Internet]. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Landes Bioscience; 2013 [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164700/>
2. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. Cell Mol Approach 2nd Ed [Internet]. 2000 [citado 3 de junio de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
3. Stewart, BW, Wild, CP. Oesophageal Cancer. World Health Organ. 2014;World Cancer Report:528-43.
4. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol WJG. 14 de septiembre de 2013;19(34):5598-606.
5. Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. Thorac Surg Clin. mayo de 2011;21(2):289-97, x.
6. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. Esophagus Off J Jpn Esophageal Soc. 2017;14(1):1-36.
7. Yokosawa S, Koike T, Kitagawa Y, Hatta W, Uno K, Abe Y, Iijima K, Imatani A, Ohara S, Shimosegawa T. Identification of the layered morphology of the esophageal wall by optical coherence tomography. World J Gastroenterol. 21 de septiembre de 2009;15(35):4402-9.
8. Saladin KS, Pineda Rojas E. Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. México: McGraw-Hill; 2013.
9. Oubiña JL. ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL ESÓFAGO. :13.
10. Sauvanet, A. Cancers de l'oesophage et du pharynx. En: Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris; 2002. p. 40-190.
11. Testut, L L A. Tratado de Anatomía Humana. Vol. II. Barcelona: Salvat Editores; 1958. 323-324 p.
12. Kuo B, Urma D. Esophagus - anatomy and development. GI Motil Online [Internet]. 2006 [citado 15 de julio de 2017]; Disponible en: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo6.html#relatedcontent>
13. Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Sai M, Okada F. Thoracic duct and cisterna chyli: evaluation with multidetector row CT. Br J Radiol. agosto de 2012;85(1016):1052-8.
14. Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Sai M, Okada F. Thoracic duct and cisterna chyli: evaluation with multidetector row CT. Br J Radiol. agosto de 2012;85(1016):1052-8.
15. Cifras_del_cancer_2020.pdf [Internet]. [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 1 de noviembre de 2018;68(6):394-424.
17. Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Fujishiro M, Matsubara H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T, Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2009. Esophagus Off J Jpn Esophageal Soc. 2016;13:110-37.
18. Henry MAC de A, Lercio MM, Ribeiro PW, Rodrigues MAM. Epidemiological

- features of esophageal cancer. Squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. *Acta Cir Bras.* junio de 2014;29(6):389-93.
19. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin.* agosto de 2013;63(4):232-48.
 20. Lukanich JM. Section I: epidemiological review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* abril de 2003;15(2):158-66.
 21. Cook MB, Chow W-H, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer.* 1 de septiembre de 2009;101(5):855-9.
 22. Rutegård M, Lagergren P, Nordenstedt H, Lagergren J. Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men? *Maturitas.* julio de 2011;69(3):244-8.
 23. Chak A, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Elston R, Mittal S, King JF, Willis JE, Kondru A, Brock W, Barnholtz-Sloan J. Assessment of Familiality, Obesity, and Other Risk Factors for Early Age of Cancer Diagnosis in Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastro-esophageal Junction. *Am J Gastroenterol.* agosto de 2009;104(8):1913-21.
 24. Thrift AP, Shaheen NJ, Gammon MD, Bernstein L, Reid BJ, Onstad L, Risch HA, Liu G, Bird NC, Wu AH, Corley DA, Romero Y, Chanock SJ, Chow W-H, Casson AG, Levine DM, Zhang R, Ek WE, MacGregor S, Ye W, Hardie LJ, Vaughan TL, Whitman DC. Obesity and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus: A Mendelian Randomization Study. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet].* 28 de septiembre de 2014 [citado 17 de julio de 2017];106(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200028/>
 25. Yu B, Tiwari RC. Multiple imputation methods for modelling relative survival data. *Stat Med.* 15 de septiembre de 2006;25(17):2946-55.
 26. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 15 de noviembre de 1998;83(10):2049-53.
 27. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1 de julio de 1988;48(13):3853-5.
 28. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer.* 15 de octubre de 1996;78(8):1820-8.
 29. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* enero de 2014;25(1):283-90.
 30. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [citado 2 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
 31. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C, Oesophago-gastric Cancer Working Group. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mayo de 2010;21 Suppl 3:iii69-75.
 32. Vizzaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer.* 20 de junio de 2002;99(6):860-8.
 33. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 25 de diciembre de 2014;371(26):2499-509.
 34. 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.
 35. Terada T. A clinicopathologic study of esophageal 860 benign and malignant

- lesions in 910 cases of consecutive esophageal biopsies. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(2):191-8.
36. Pesko P, Rakic S, Milicevic M, Bulajic P, Gerzic Z. Prevalence and clinicopathologic features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1 de junio de 1994;73(11):2687-90.
 37. Kuwano H, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Sugimachi K. Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer.* 15 de abril de 1988;61(8):1635-8.
 38. Sweetser S, Jacobs NL, Wong Kee Song LM. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal verrucous squamous cell cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* julio de 2014;27(5):452-6.
 39. Meltzer SJ. The molecular biology of esophageal carcinoma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 1996;142:1-8.
 40. Thorban S, Roder JD, Nekarda H, Funk A, Siewert JR, Pantel K. Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 4 de septiembre de 1996;88(17):1222-7.
 41. Kuwano H, Matsuda H, Matsuoka H, Kai H, Okudaira Y, Sugimachi K. Intra-epithelial carcinoma concomitant with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 15 de febrero de 1987;59(4):783-7.
 42. Sweetser S, Jacobs NL, Wong Kee Song LM. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal verrucous squamous cell cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* julio de 2014;27(5):452-6.
 43. Devlin S, Falck V, Urbanski SJ, Mitchell P, Romagnuolo J. Verrucous carcinoma of the esophagus eluding multiple sets of endoscopic biopsies and endoscopic ultrasound: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* julio de 2004;18(7):459-62.
 44. Paseiro Crespo G, Nebreda MG, Barceló López M, Marqués Medina E, Gimeno Aranguez M. Verrucous carcinoma of the esophagus: A rare entity with a difficult diagnosis. *Cirugia Espanola.* septiembre de 2018;96(7):453-5.
 45. Li T-J, Zhang Y-X, Wen J, Cowan DF, Hart J, Xiao S-Y. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features. *Arch Pathol Lab Med.* octubre de 2004;128(10):1124-30.
 46. Bellizzi AM, Woodford RL, Moskaluk CA, Jones DR, Kozower BD, Stelow EB. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: assessment for high-risk human papillomavirus and related molecular markers. *Am J Surg Pathol.* noviembre de 2009;33(11):1608-14.
 47. Agha FP, Keren DF. Spindle-cell squamous carcinoma of the esophagus: a tumor with biphasic morphology. *AJR Am J Roentgenol.* septiembre de 1985;145(3):541-5.
 48. Wang R-H. From reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 7 de mayo de 2015;21(17):5210-9.
 49. Martinucci I, de Bortoli N, Russo S, Bertani L, Furnari M, Mokrowiecka A, Malecka-Panas E, Savarino V, Savarino E, Marchi S. Barrett's esophagus in 2016: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 de mayo de 2016;7(2):190-206.
 50. Geboes K, Van Eyken P. The diagnosis of dysplasia and malignancy in Barrett's oesophagus. *Histopathology.* agosto de 2000;37(2):99-107.
 51. Otto HF. [Dysplasia in chronic inflammatory bowel diseases. On the standardized classification of the Inflammatory Bowel Disease-Dysplasia Morphology Study Group]. *Pathol.* julio de 1989;10(4):240-3.

52. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol.* mayo de 2016;40(5):e45-66.
53. Quetzalihuítl Arroyo Martínez, Manuel Rodríguez Téllez, Antonio García Escudero, Javier Brugal Medina, Ricardo González Cámpora, Angel Cauneo Álvarez. Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España. Estudio unicéntrico. *Rev Esp Enferm Dig.* 108(10):609-17.
54. Ni P-Z, Yang Y-S, Hu W-P, Wang W-P, Yuan Y, Chen L-Q. Primary adenosquamous carcinoma of the esophagus: an analysis of 39 cases. *J Thorac Dis.* octubre de 2016;8(10):2689-96.
55. Zhang HD, Chen CG, Gao YY, Ma Z, Tang P, Duan XF, Ren P, Yue J, Yu ZT. Primary esophageal adenosquamous carcinoma: a retrospective analysis of 24 cases. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* diciembre de 2014;27(8):783-9.
56. Epstein JI, Sears DL, Tucker RS, Eagan JW. Carcinoma of the esophagus with adenoid cystic differentiation. *Cancer.* 1 de marzo de 1984;53(5):1131-6.
57. Chen S, Chen Y, Yang J, Yang W, Weng H, Li H, Liu D. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* agosto de 2011;6(8):1426-31.
58. Mafune K, Takubo K, Tanaka Y, Fujita K. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the esophagus with intraepithelial carcinoma or dysplastic epithelium. *J Surg Oncol.* marzo de 1995;58(3):184-90.
59. Kumagai Y, Ishiguro T, Kuwabara K, Sobajima J, Fukuchi M, Ishibashi K, Baba H, Mochiki E, Aida J, Takemoto A, Kawano T, Takubo K, Ishida H. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: review of the literature. *Esophagus.* 1 de abril de 2014;11(2):81-8.
60. Youichi Kumagai, Toru Ishiguro, Koki Kuwabara, Jun Sobajima, Minoru Fukuchi, Keiichiro Ishibashi, Hiroyuki Baba, Junko Aida, Tatsuyuki Kawano, Kaiyo Takubo, Hideyuki Ishida. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: review of the literature. *Esophagus.* 18 de febrero de 2014;11:81-8.
61. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* septiembre de 2002;26(9):1184-97.
62. Yamamoto J, Ohshima K, Ikeda S, Iwashita A, Kikuchi M. Primary esophageal small cell carcinoma with concomitant invasive squamous cell carcinoma or carcinoma in situ. *Hum Pathol.* noviembre de 2003;34(11):1108-15.
63. Huang Y-L, Chou S-H, Chai C-Y, Hsu J-S. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Kaohsiung J Med Sci.* febrero de 2015;31(2):108-9.
64. Singhi AD, Seethala RR, Nason K, Foxwell TJ, Roche RL, McGrath KM, Levy RM, Luketich JD, Davison JM. Undifferentiated carcinoma of the esophagus: a clinicopathological study of 16 cases. *Hum Pathol.* marzo de 2015;46(3):366-75.
65. Singhi AD, Seethala RR, Nason K, Foxwell TJ, Roche RL, McGrath KM, Levy RM, Luketich JD, Davison JM. Undifferentiated carcinoma of the esophagus: a clinicopathological study of 16 cases. *Hum Pathol.* marzo de 2015;46(3):366-75.
66. Kamangar F, Chow W-H, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* marzo de 2009;38(1):27-57, vii.
67. Abnet CC, Freedman ND, Hu N, Wang Z, Yu K, Shu X-O, Yuan J-M, Zheng W, Dawsey SM, Dong LM, Lee MP, Ding T, Qiao Y-L, Gao Y-T, Koh W-P, Xiang Y-B, Tang Z-Z, Fan J-H, Wang C, Wheeler W, Gail MH, Yeager M, Yuenger J, Hutchinson A, Jacobs KB, Giffen CA, Burdett L, Fraumeni JF, Tucker MA, Chow W-H, Goldstein AM, Chanock SJ, Taylor PR. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet.*

septiembre de 2010;42(9):764-7.

68. Wu C, Wang Z, Song X, Feng X-S, Abnet CC, He J, Hu N, Zuo X-B, Tan W, Zhan Q, Hu Z, He Z, Jia W, Zhou Y, Yu K, Shu X-O, Yuan J-M, Zheng W, Zhao X-K, Gao S-G, Yuan Z-Q, Zhou F-Y, Fan Z-M, Cui J-L, Lin H-L, Han X-N, Li B, Chen X, Dawsey SM, Liao L, Lee MP, Ding T, Qiao Y-L, Liu Z, Liu Y, Yu D, Chang J, Wei L, Gao Y-T, Koh W-P, Xiang Y-B, Tang Z-Z, Fan J-H, Han J-J, Zhou S-L, Zhang P, Zhang D-Y, Yuan Y, Huang Y, Liu C, Zhai K, Qiao Y, Jin G, Guo C, Fu J, Miao X, Lu C, Yang H, Wang C, Wheeler WA, Gail M, Yeager M, Yuenger J, Guo E-T, Li A-L, Zhang W, Li X-M, Sun L-D, Ma B-G, Li Y, Tang S, Peng X-Q, Liu J, Hutchinson A, Jacobs K, Giffen C, Burdette L, Fraumeni JF, Shen H, Ke Y, Zeng Y, Wu T, Kraft P, Chung CC, Tucker MA, Hou Z-C, Liu Y-L, Hu Y-L, Liu Y, Wang L, Yuan G, Chen L-S, Liu X, Ma T, Meng H, Sun L, Li X-M, Li X-M, Ku J-W, Zhou Y-F, Yang L-Q, Wang Z, Li Y, Qige Q, Yang W-J, Lei G-Y, Chen L-Q, Li E-M, Yuan L, Yue W-B, Wang R, Wang L-W, Fan X-P, Zhu F-H, Zhao W-X, Mao Y-M, Zhang M, Xing G-L, Li J-L, Han M, Ren J-L, Liu B, Ren S-W, Kong Q-P, Li F, Sheyhidin I, Wei W, Zhang Y-R, Feng C-W, Wang J, Yang Y-H, Hao H-Z, Bao Q-D, Liu B-C, Wu A-Q, Xie D, Yang W-C, Wang L, Zhao X-H, Chen S-Q, Hong J-Y, Zhang X-J, Freedman ND, Goldstein AM, Lin D, Taylor PR, Wang L-D, Chanock SJ. Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet.* septiembre de 2014;46(9):1001-6.

69. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol.* octubre de 1999;26(5 Suppl 15):2-8.

70. Koshy M, Esiashvilli N, Landry JC, Thomas CR, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *The Oncologist.* 2004;9(2):137-46.

71. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician.* 15 de junio de 2006;73(12):2187-94.

72. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol.* agosto de 1994;21(4):403-10.

73. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66(6):1191-308.

74. Wang Q-L, Xie S-H, Li W-T, Lagergren J. Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1 de diciembre de 2017;109(12).

75. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 17 de septiembre de 2003;95(18):1404-13.

76. Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, Takahashi H, Tachiya H, Tsuji I. Smoking, Alcohol Drinking, Green Tea Consumption and the Risk of Esophageal Cancer in Japanese Men. *J Epidemiol.* 4 de septiembre de 2006;16(5):185-92.

77. Vergnaud A-C, Romaguera D, Peeters PH, van Gils CH, Chan DSM, Romieu I, Freisling H, Ferrari P, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dartois L, Li K, Tikk K, Bergmann MM, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Redondo ML, Agudo A, Sánchez M-J, Amiano P, Chirlaque M-D, Ardanaz E, Khaw K-T, Wareham NJ, Crowe F, Trichopoulou A, Orfanos P, Trichopoulos D, Masala G, Sieri S, Tumino R, Vineis P, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, May A, Wirfält E, Sonestedt E, Johansson I, Hallmans G, Lund E, Weiderpass E, Parr CL, Riboli E, Norat T. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study^{1,4}. *Am J Clin Nutr.* mayo de

2013;97(5):1107-20.

78. Kamangar F, Freedman ND. Hot Tea and Esophageal Cancer. *Ann Intern Med.* 3 de abril de 2018;168(7):519-20.

79. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol.* julio de 2016;17(7):877-8.

80. Yu C, Tang H, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Tang A, Zhou X, Yang X, Chen J, Chen Z, Lv J, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Hot Tea Consumption and Its Interactions With Alcohol and Tobacco Use on the Risk for Esophageal Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 3 de abril de 2018;168(7):489-97.

81. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 9 de agosto de 1995;274(6):474-7.

82. 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.

83. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, Gammon MD, Risch HA, Casson AG, Freedman ND, Chow W-H, Wu AH, Bernstein L, Nyrén O, Pandeya N, Whiteman DC, Vaughan TL. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PloS One.* 2014;9(7):e103508.

84. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet Lond Engl.* 25 de noviembre de 2017;390(10110):2383-96.

85. Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Screening for oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 20 de marzo de 2012;9(5):278-87.

86. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, Sopena F, Ortego J, Sainz R, Lanás A. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2009;22(3):239-48.

87. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 13 de octubre de 2011;365(15):1375-83.

88. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* agosto de 2014;63(8):1229-37.

89. Hu Q, Sun T-T, Hong J, Fang J-Y, Xiong H, Meltzer SJ. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2017;12(1):e0169691.

90. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* agosto de 2014;63(8):1229-37.

91. Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, Brusselsaers N. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* febrero de 2016;263(2):251-7.

92. Gao H, Li L, Zhang C, Tu J, Geng X, Wang J, Zhou X, Jing J, Pan W. Systematic Review with Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori Infection with Esophageal Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 1 de diciembre de 2019;2019:1-17.

93. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Wu AH, Ward MH, Casson AG, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Pandeya N, Vaughan TL, Chow W-H, Gammon MD. Body mass

- index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.* diciembre de 2012;41(6):1706-18.
94. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: A Challenge to Esophagogastric Junction Integrity. *Gastroenterology.* 1 de marzo de 2006;130(3):639-49.
 95. Sharma A, Fidias P, Hayman LA, Loomis SL, Taber KH, Aquino SL. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* abril de 2004;24(2):419-34.
 96. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* enero de 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
 97. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* febrero de 1985;144(2):261-5.
 98. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Ruol A, Cavallin F, Alfieri R, Zanchettin G, Rugge M, Ancona E. Nodal metastasis from locally advanced esophageal cancer: how neoadjuvant therapy modifies their frequency and distribution. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2011;18(13):3743-54.
 99. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg.* enero de 1995;109(1):130-8; discussion 139.
 100. Akutsu Y, Matsubara H. The significance of lymph node status as a prognostic factor for esophageal cancer. *Surg Today.* septiembre de 2011;41(9):1190-5.
 101. DeNardi FG, Riddell RH. The normal esophagus. *Am J Surg Pathol.* marzo de 1991;15(3):296-309.
 102. Mizutani M, Murakami G, Nawata S-I, Hitrai I, Kimura W. Anatomy of right recurrent nerve node: why does early metastasis of esophageal cancer occur in it? *Surg Radiol Anat SRA.* agosto de 2006;28(4):333-8.
 103. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg.* septiembre de 1994;220(3):364-72; discussion 372-373.
 104. Kuge K, Murakami G, Mizobuchi S, Hata Y, Aikou T, Sasaguri S. Submucosal territory of the direct lymphatic drainage system to the thoracic duct in the human esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* junio de 2003;125(6):1343-9.
 105. Kuge K, Murakami G, Mizobuchi S, Hata Y, Aikou T, Sasaguri S. Submucosal territory of the direct lymphatic drainage system to the thoracic duct in the human esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* junio de 2003;125(6):1343-9.
 106. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment 45th Edition.* United States of America: McGraw-Hill Companies; 2006.
 107. Nishi M AT, Kajisa T. Cardia cancer—proposal of cancer in the esophagogastric junction. *Geka Shinryo Surg Diagn Treat.* 1973;15:1328-38.
 108. Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A, Knoefel WT, Izbicki JR. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de abril de 2001;19(7):1970-5.
 109. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y, Dhar DK, Nagasue N. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg.* enero de 2005;189(1):98-109.
 110. Tachimori Y, Nagai Y, Kanamori N, Hokamura N, Igaki H. Pattern of lymph

node metastases of esophageal squamous cell carcinoma based on the anatomical lymphatic drainage system. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. enero de 2011;24(1):33-8.

111. Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Natugoe S, Yoshinaka H, Aikou T, Kajisa T. [Clinical evaluation of the esophageal lymph flow system based on RI uptake of dissected regional lymph nodes following lymphoscintigraphy]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. marzo de 1986;87(3):315-23.

112. Prenzel KL, Bollschweiler E, Schröder W, Mönig SP, Drebber U, Vallboehmer D, Hölscher AH. Prognostic relevance of skip metastases in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. noviembre de 2010;90(5):1662-7.

113. Liu J, Liu Q, Wang Y, Xia Z, Zhao G. Nodal skip metastasis is associated with a relatively poor prognosis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. agosto de 2016;42(8):1202-5.

114. Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Distribution of Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma Patients Undergoing Upfront Surgery: A Systematic Review. *Cancers*. 16 de junio de 2020;12(6).

115. Mönig SP, Hölscher AH. Clinical classification systems of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2010;182:19-28.

116. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CWN, van Hagen P, Steyerberg EW, van der Gaast A, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Lanschot JJB, CROSS Study Group, Hulshof MCCM, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg*. noviembre de 2014;260(5):786-92; discussion 792-793.

117. Hagens ERC, Künzli HT, van Rijswijk A-S, Meijer SL, Mijnals RCD, Weusten BLAM, Geijssen ED, van Laarhoven HWM, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Distribution of lymph node metastases in esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation therapy: a prospective study. *Surg Endosc*. octubre de 2020;34(10):4347-57.

118. Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, Mine S, Terashima M, Yasuda T, Yoshida K, Daiko H, Sakuramoto S, Yoshikawa T, Kunisaki C, Seto Y, Tamura S, Shimokawa T, Sano T, Kitagawa Y. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann Surg*. 8 de agosto de 2019;

119. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg*. agosto de 2000;232(2):225-32.

120. Prenzel KL, Hölscher AH, Drebber U, Agavonova M, Gutschow CA, Bollschweiler E. Prognostic impact of nodal micrometastasis in early esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. abril de 2012;38(4):314-8.

121. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. junio de 2010;17(6):1471-4.

122. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis*. mayo de 2014;6 Suppl 3:S289-297.

123. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of

- the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. enero de 2017;12(1):36-42.
124. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 4 de diciembre de 2003;349(23):2241-52.
125. Reed CE. Surgical management of esophageal carcinoma. *The Oncologist*. 1999;4(2):95-105.
126. Fox MP, van Berkel V. Management of gastroesophageal junction tumors. *Surg Clin North Am*. octubre de 2012;92(5):1199-212.
127. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus Off J Jpn Esophageal Soc*. 2017;14(1):37-65.
128. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers G-JM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A, CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. septiembre de 2015;16(9):1090-8.
129. Braghetto MI, Cardemil HG, Mandiola BC, Masia LG, Gattini SF. Impact of minimally invasive surgery in the treatment of esophageal cancer. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg*. diciembre de 2014;27(4):237-42.
130. Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW, Trans-Tasman Radiation Oncology Group, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. septiembre de 2005;6(9):659-68.
131. Hsu P-K, Wu Y-C, Chou T-Y, Huang C-S, Hsu W-H. Comparison of the 6th and 7th Editions of the American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis Staging System in Patients With Resected Esophageal Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1 de abril de 2010;89(4):1024-31.
132. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJB, Wong J, DeMeester TR. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. octubre de 2008;248(4):549-56.
133. Fabian T, Martin JT, McKelvey AA, Federico JA. Minimally invasive esophagectomy: a teaching hospital's first year experience. *Dis Esophagus*. 1 de mayo de 2008;21(3):220-5.
134. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen L-Q, Schipper PH, Kesler KA, Law S, Lerut TEMR, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Hofstetter WL, Watson TJ, Allen MS, Rusch VW, Blackstone EH. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. enero de 2010;251(1):46-50.
135. Robb WB, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, Boige V, Pezet D, Le Brun-Ly V, Bosset J-F, Mabrut J-Y, Triboulet J-P, Bedenne L, Seitz J-F, Mariette C, Fédération Française de Cancérologie Digestive, Société Française de Radiothérapie Oncologique, Union des Centres de Lutte Contre le Cancer, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, French EsoGastric Tumour working group, Fédération de Recherche En Chirurgie. 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.
136. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V, American Joint Committee on Cancer staging system. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* diciembre de 2006;132(6):1374-81.
137. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* julio de 2010;17(7):1721-4.
138. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, Denlinger CS, Enzinger PC, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Leong S, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Paluri RK, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultsides GA, Roses R, Strong VE, Wiesner G, Willett CG, Wright CD, McMillian NR, Pluchino LA. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 01 de 2019;17(7):855-83.
139. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* agosto de 2005;47(2):141-6.
140. 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.
141. Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology.* octubre de 1978;49(4):233-6.
142. 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.
143. Turner G. EXCISION OF THE THORACIC OESOPHAGUS FOR CARCINOMA: WITH CONSTRUCTION OF AN EXTRA-THORACIC GULLET. *The Lancet.* 9 de diciembre de 1933;222(5754):1315-6.
144. Orringer MB, Sloan H. Substernal gastric bypass of the excluded thoracic esophagus for palliation of esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* noviembre de 1975;70(5):836-51.
145. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, Stalmeier PFM, ten Kate FJW, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJB. 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.
146. Orringer MB. Transhiatal Esophagectomy without Thoracotomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 1 de marzo de 2005;10(1):63-83.
147. Nichols FC, Allen MS, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Surg Clin North Am.* junio de 2005;85(3):583-92.
148. D'Amico TA. Mckeown esophagogastrectomy. *J Thorac Dis.* mayo de 2014;6(Suppl 3):S322-4.
149. Biere SS, Maas KW, Bonavina L, Garcia JR, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Sosef MN, de Lange ESM, Bonjer HJ, Cuesta MA, van der Peet DL. Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial (TIME-trial). *BMC Surg.* 12 de enero de 2011;11:2.
150. Biere SS a. Y, Cuesta MA, van der Peet DL. Minimally invasive versus open

esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chir.* abril de 2009;64(2):121-33.

151. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: A risk analysis. *World J Surg Oncol.* 21 de junio de 2005;3:37.

152. DePaula AL, Hashiba K, Ferreira EA, de Paula RA, Grecco E. Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. *Surg Laparosc Endosc.* febrero de 1995;5(1):1-5.

153. Swanstrom LL, Hansen P. Laparoscopic total esophagectomy. *Arch Surg Chic Ill 1960.* septiembre de 1997;132(9):943-7; discussion 947-949.

154. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients - PubMed [Internet]. [citado 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530720/>

155. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajan PS, Venkatachlam S. Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position--experience of 130 patients. *J Am Coll Surg.* julio de 2006;203(1):7-16.

156. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg.* abril de 1995;19(2):184-90.

157. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg.* septiembre de 2000;232(3):353-61.

158. Mapstone N. Dataset for the Histopathological Reporting of Oesophageal Carcinoma (2nd edn). R Collefe Pathol. 2006;

159. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC, Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* octubre de 2009;133(10):1539-51.

160. Saha S, Dehn TC. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a prognostic factor in adenocarcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2001;14(1):32-6.

161. Karstens K-F, Izbicki JR, Reeh M. Does the Margin Matter in Esophageal Cancer. *Dig Surg.* 2018;35(3):196-203.

162. Verhage RJJ, Zandvoort HJA, ten Kate FJW, van Hillegersberg R. How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* junio de 2011;35(6):919-26.

163. Hulshoff JB, Faiz Z, Karrenbeld A, Kats-Ugurlu G, Burgerhof JGM, Smit JK, Plukker JTM. Prognostic Value of the Circumferential Resection Margin in Esophageal Cancer Patients After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2015;22 Suppl 3:S1301-1309.

164. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* septiembre de 1999;230(3):392-400; discussion 400-403.

165. Ninomiya I, Okamoto K, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Fushida S, Osugi H, Ohta T. Recurrence patterns and risk factors following thoracoscopic esophagectomy with radical lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol.* febrero de 2016;4(2):278-84.

166. Law S, Wong J. Lymph node dissection in surgical treatment of esophageal neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* enero de 2007;16(1):115-31.

167. Na KJ, Kang CH. Current Issues in Minimally Invasive Esophagectomy. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 5 de agosto de 2020;53(4):152-9.
168. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 27 de noviembre de 2003;349(22):2117-27.
169. Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 1993;105(2):265-77.
170. Mathisen DJ, Grillo HC, Wilkins EW, Moncure AC, Hilgenberg AD. Transthoracic esophagectomy: a safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg.* febrero de 1988;45(2):137-43.
171. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg.* diciembre de 2011;254(6):894-906.
172. Wei M-T, Zhang Y-C, Deng X-B, Yang T-H, He Y-Z, Wang Z-Q. Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG.* 7 de agosto de 2014;20(29):10183-92.
173. Rindani R, Martin CJ, Cox MR. Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference? *Aust N Z J Surg.* marzo de 1999;69(3):187-94.
174. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA, Bull DA. Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. *J Am Coll Surg.* diciembre de 2007;205(6):735-40.
175. Biere SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijn JHG, Hollmann MW, de Lange ESM, Bonjer HJ, van der Peet DL, Cuesta MA. 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.
176. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, Catalano PJ, Swanson S, Sugarbaker DJ, De Hoyos A, Maddaus MA, Nguyen NT, Benson AB, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg.* abril de 2015;261(4):702-7.
177. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* febrero de 2004;198(2):205-11.
178. Smit JK, Pultrum BB, van Dullemen HM, Van Dam GM, Groen H, Plukker JTM. Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy. *Am J Surg.* octubre de 2010;200(4):446-53.
179. Rodríguez-Camacho E, Pita-Fernández S, Pértiga-Díaz S, López-Calviño B, Seoane-Pillado T. Characteristics and pattern of recurrence after curative surgery in oesophageal cancer. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* septiembre de 2015;107(9):539-46.
180. Mariette C, Balon J-M, Piessen G, Fabre S, Van Seuningen I, Triboulet J-P. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer.* 1 de abril de 2003;97(7):1616-23.
181. Thomson IG, Smithers BM, Gotley DC, Martin I, Thomas JM, O'Rourke P, Barbour AP. Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence. *Ann Surg.* agosto de 2010;252(2):281-91.
182. Sugiyama M, Morita M, Yoshida R, Ando K, Egashira A, Takefumi O, Saeki H, Oki E, Kakeji Y, Sakaguchi Y, Maehara Y. Patterns and time of recurrence after complete resection of esophageal cancer. *Surg Today.* agosto de 2012;42(8):752-8.

183. Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, Oezcelik A, Ayazi S, Costales J, Banki F, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg.* abril de 2010;210(4):428-35.
184. Barbetta A, Sihag S, Nobel T, Hsu M, Tan KS, Bains M, Jones DR, Molena D. Patterns and risk of recurrence in patients with esophageal cancer with a pathologic complete response after chemoradiotherapy followed by surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* marzo de 2019;157(3):1249-1259.e5.
185. Robb WB, Messenger M, Dahan L, Mornex F, Maillard E, D'Journo XB, Triboulet J-P, Bedenne L, Seitz J-F, Mariette C, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Société Française de Radiothérapie Oncologique, Union des Centres de Lutte Contre le Cancer, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, French EsoGAstic Tumour working group - Fédération de Recherche En Chirurgie. Patterns of recurrence in early-stage oesophageal cancer after chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone. *Br J Surg.* enero de 2016;103(1):117-25.
186. Hamai Y, Hihara J, Emi M, Furukawa T, Murakami Y, Nishibuchi I, Ibuki Y, Yamakita I, Kurokawa T, Nagata Y, Okada M. Evaluation of Prognostic Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery. *World J Surg.* mayo de 2018;42(5):1496-505.
187. Guo X, Mao T, Gu Z, Ji C, Fang W. Clinical study on postoperative recurrence in patients with pN1 esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer.* marzo de 2015;6(2):146-50.
188. Brücher BL, Stein HJ, Werner M, Siewert JR. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with a primary resected tumor with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 15 de octubre de 2001;92(8):2228-33.
189. Jeon JH, Lee JM, Moon DH, Yang HC, Kim MS, Lee G-K, Zo JI. Prognostic significance of venous invasion and maximum standardized uptake value of 18F-FDG PET/CT in surgically resected T1N0 esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* febrero de 2017;43(2):471-7.
190. Ibuki Y, Hamai Y, Hihara J, Emi M, Taomoto J, Furukawa T, Yamakita I, Kurokawa T, Okada M. Role of Postoperative C-Reactive Protein Levels in Predicting Prognosis After Surgical Treatment of Esophageal Cancer. *World J Surg.* junio de 2017;41(6):1558-65.
191. Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, Decker G, Nafteux P. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg.* noviembre de 2009;250(5):798-807.
192. Davies AR, Pillai A, Sinha P, Sandhu H, Adeniran A, Mattsson F, Choudhury A, Forshaw MJ, Gossage JA, Lagergren J, Allum WH, Mason RC. Factors associated with early recurrence and death after esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol.* abril de 2014;109(5):459-64.
193. Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Avian A, Pichler M, Habitzruther M, Maier A, Smolle-Juettner FM. Preoperative Glasgow Prognostic Score as additional independent prognostic parameter for patients with esophageal cancer after curative esophagectomy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* febrero de 2017;43(2):445-53.
194. Lindenmann J, Fediuk M, Fink-Neuboeck N, Porubsky C, Pichler M, Brcic L, Anegg U, Balic M, Dandachi N, Maier A, Smolle M, Smolle J, Smolle-Juettner FM. Hazard Curves for Tumor Recurrence and Tumor-Related Death Following

- Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Cancers*. 27 de julio de 2020;12(8).
195. Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT, Kleinberg LR, Cattaneo SM, Sussman MS, Yang SC, Heitmiller RF, Forastiere AA, Brock MV. Recurrence after Neoadjuvant Chemoradiation and Surgery for Esophageal Cancer: Does the Pattern of Recurrence Differ for Complete Responders and Those with Partial or No response? *J Thorac Cardiovasc Surg*. diciembre de 2009;138(6):1309-17.
196. Hulscher JB, van Sandick JW, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. The recurrence pattern of esophageal carcinoma after transhiatal resection. *J Am Coll Surg*. agosto de 2000;191(2):143-8.
197. Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Allred E, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. diciembre de 2001;72(6):1918-24; discussion 1924-1925.
198. Lerut T, Naftoux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg*. diciembre de 2004;240(6):962-72; discussion 972-974.
199. Fei X, Liao J, Wang D, Xie N, Zhou G. Comparison of long-term outcomes of minimally invasive esophagectomy and open esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. :8.
200. Xie M, Liu C, Guo M, Mei X, Sun X, Xu M. Short-term outcomes of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. mayo de 2014;97(5):1721-7.
201. Yamamoto M, Weber JM, Karl RC, Meredith KL. Minimally invasive surgery for esophageal cancer: review of the literature and institutional experience. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. abril de 2013;20(2):130-7.
202. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet Lond Engl*. 25 de noviembre de 2017;390(10110):2383-96.
203. van Heijl M, van Lanschot J, Koppert L, van Berge Henegouwen M, Muller K, Steyerberg E, van Dekken H, Wijnhoven B, Tilanus H, Richel D, Busch O, Bartelsman J, Koning C, Offerhaus G, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg*. 26 de noviembre de 2008;8:21.
204. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers G-JM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A, CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. septiembre de 2015;16(9):1090-8.
205. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. enero de 1995;13(1):19-25.
206. Zeybek A, Erdoğan A, Gülkesen KH, Ergin M, Sarper A, Dertsiz L, Demircan A. Significance of Tumor Length as Prognostic Factor for Esophageal Cancer. *Int Surg*. 2013;98(3):234-40.

207. Cao J, Yuan P, Wang L, Wang Y, Ma H, Yuan X, Lv W, Hu J. Clinical Nomogram for Predicting Survival of Esophageal Cancer Patients after Esophagectomy. *Sci Rep.* 24 de mayo de 2016;6:26684.
208. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de julio de 2011;29(19):2619-27.
209. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Konishi K, Mori M, Doki Y. Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2011;18(12):3353-61.
210. Altorki N, Skinner D. Should En Bloc Esophagectomy Be the Standard of Care for Esophageal Carcinoma? *Ann Surg.* noviembre de 2001;234(5):581-7.
211. Ovrebo KK, Lie SA, Laerum OD, Svanes K, Viste A. Long-term survival from adenocarcinoma of the esophagus after transthoracic and transhiatal esophagectomy. *World J Surg Oncol.* 30 de junio de 2012;10:130.
212. Barreto JC, Posner MC. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 14 de agosto de 2010;16(30):3804-10.
213. Smithers BM, Gotley DC, Martin I, Thomas JM. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. *Ann Surg.* febrero de 2007;245(2):232-40.
214. Mariette C, Taillier G, Van Seuningen I, Triboulet J-P. Factors affecting postoperative course and survival after en bloc resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* octubre de 2004;78(4):1177-83.
215. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* agosto de 2002;236(2):177-83.
216. Safranek PM, Cubitt J, Booth MI, Dehn TCB. Review of open and minimal access approaches to oesophagectomy for cancer. *BJS Br J Surg.* 2010;97(12):1845-53.
217. 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.* diciembre de 2019;270(6):1005-17.
218. Su X-D, Zhang D-K, Zhang X, Lin P, Long H, Rong T-H. Prognostic factors in patients with recurrence after complete resection of esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* julio de 2014;6(7):949-57.
219. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* agosto de 2009;250(2):187-96.
220. Spelt L, Sasor A, Ansari D, Andersson R. Pattern of tumour growth of the primary colon cancer predicts long-term outcome after resection of liver metastases. *Scand J Gastroenterol.* octubre de 2016;51(10):1233-8.
221. COLTON T. ESTADÍSTICA EN MEDICINA. - IberLibro - COLTON, THEODORE: 8434514761 [Internet]. [citado 17 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/9788434514768/ESTAD%C3%8DSTICA-MEDICINA-COLTON-THEODORE-8434514761/plp>
222. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1972;34(2):187-220.
223. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
224. Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology. *J Pediatr*

- Hematol Oncol. diciembre de 1999;21(6):560.
225. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2009;24(5):729-35.
226. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* junio de 2016;31(6):1141-6.
227. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* marzo de 2015;64(3):381-7.
228. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci.* septiembre de 2008;53(9):2307-12.
229. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1999;130(11):883-90.
230. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, Leers JM, Oezcelik A, Banki F, Lipham JC, DeMeester TR, Crookes PF. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* agosto de 2009;13(8):1440-7.
231. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* marzo de 2006;130(3):639-49.
232. Fornari F, Madalosso CAS, Farré R, Gurski RR, Thiesen V, Callegari-Jacques SM. The role of gastro-oesophageal pressure gradient and sliding hiatal hernia on pathological gastro-oesophageal reflux in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* abril de 2010;22(4):404-11.
233. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJPM, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* junio de 2008;103(6):1349-54.
234. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB, Rotterdam H, Ahsan H, West AB, Dubrow R, Fraumeni JF, Blot WJ. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control CCC.* marzo de 2000;11(3):231-8.
235. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: a risk analysis. *World J Surg Oncol.* 21 de junio de 2005;3:37.
236. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR, Iannettoni MD, Orringer MB. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg.* enero de 2005;79(1):212-6; discussion 217-218.
237. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* agosto de 2004;240(2):255-9.
238. 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 J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* julio de 2012;38(7):555-61.
239. Fleming ID, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on completeness of American Joint Committee on Cancer staging in United States cancer

- facilities. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1 de octubre de 1996;78(7):1498-504.
240. In H, Palis BE, Merkow RP, Posner MC, Ferguson MK, Winchester DP, Pezzi CM. Doubling of 30-Day Mortality by 90 Days After Esophagectomy: A Critical Measure of Outcomes for Quality Improvement. *Ann Surg*. febrero de 2016;263(2):286-91.
241. Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delperro J-R, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet J-P. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg*. agosto de 2005;201(2):253-62.
242. Espinoza-Mercado F, Imai TA, Borgella JD, Sarkissian A, Serna-Gallegos D, Alban RF, Soukiasian HJ. Does the Approach Matter? Comparing Survival in Robotic, Minimally Invasive, and Open Esophagectomies. *Ann Thorac Surg*. febrero de 2019;107(2):378-85.
243. Dumont P, Wihlm JM, Hentz JG, Roeslin N, Lion R, Morand G. Respiratory complications after surgical treatment of esophageal cancer. A study of 309 patients according to the type of resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1995;9(10):539-43.
244. Vrba R, Vrana D, Neoral C, Aujesky R, Stasek M, Bohanes T, Tesarikova J, Cincibuch J, Melichar B, Horakova M, Zapletalova J. Complications and mortality of surgical therapy for esophageal cancer: 10 years single center experience. *Neoplasma*. 19 de septiembre de 2018;65(5):799-806.
245. Ott K, Bader FG, Lordick F, Feith M, Bartels H, Siewert JR. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol*. abril de 2009;16(4):1017-25.
246. Whooley BP, Law S, Murthy SC, Alexandrou A, Wong J. Analysis of Reduced Death and Complication Rates After Esophageal Resection. *Ann Surg*. marzo de 2001;233(3):338-44.
247. Booka E, Takeuchi H, Nishi T, Matsuda S, Kaburagi T, Fukuda K, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, Kawakubo H, Omori T, Kitagawa Y. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. agosto de 2015;94(33):e1369.
248. D'Annoville T, D'Journo XB, Trousse D, Brioude G, Dahan L, Seitz JF, Doddoli C, Thomas PA. Respiratory complications after oesophagectomy for cancer do not affect disease-free survival. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. mayo de 2012;41(5):e66-73; discussion e73.
249. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut J-Y, Bail J-P, Carrere N, Lefevre JH, Brigand C, Vaillant J-C, Adham M, Msika S, Demartines N, Nakadi IE, Meunier B, Collet D, Mariette C, FREGAT (French Eso-Gastric Tumors) working group, FRENCH (Fédération de Recherche EN CHirurgie), and AFC (Association Française de Chirurgie). The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Ann Surg*. diciembre de 2015;262(6):972-80.
250. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. julio de 2001;72(1):306-13.
251. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 8 de diciembre de 2016;14(1):304.
252. Zhu Z-J, Hu Y, Zhao Y-F, Chen X-Z, Chen L-Q, Chen Y-T. Early recurrence

- and death after esophagectomy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* mayo de 2011;91(5):1502-8.
253. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg.* octubre de 2000;87(10):1426-33.
254. Law SYK, Fok M, Wong J. Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: Clinical implications. *BJS Br J Surg.* 1996;83(1):107-11.
255. Morita M, Kuwano H, Ohno S, Furusawa M, Sugimachi K. Characteristics and sequence of the recurrent patterns after curative esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Surgery.* julio de 1994;116(1):1-7.
256. Ni W, Yang J, Deng W, Xiao Z, Zhou Z, Zhang H, Chen D, Feng Q, Liang J, Lv J, Wang X, Wang X, Zhang T, Bi N, Deng L, Wang W. Patterns of recurrence after surgery and efficacy of salvage therapy after recurrence in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 22 de febrero de 2020 [citado 3 de febrero de 2021];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036235/>
257. Hsu P-K, Wang B-Y, Huang C-S, Wu Y-C, Hsu W-H. Prognostic factors for post-recurrence survival in esophageal squamous cell carcinoma patients with recurrence after resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* abril de 2011;15(4):558-65.
258. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2074-84.
259. Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus. *Curr Treat Options Oncol.* julio de 2015;16(7):35.
260. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, van der Slangen MJ, Beukema JC, Rütten H, Spruit PH, Reinders JG, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MCCM. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2014;32(5):385-91.
261. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen G a. P, Hospers G a. P, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A, CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2074-84.
262. Smit JK, Güler S, Beukema JC, Mul VE, Burgerhof JGM, Hospers GAP, Plukker JTM. Different recurrence pattern after neoadjuvant chemoradiotherapy compared to surgery alone in esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2013;20(12):4008-15.
263. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers G-JM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM,

- Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A, CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* septiembre de 2015;16(9):1090-8.
264. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp H-G, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhř C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD, FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl.* 11 de mayo de 2019;393(10184):1948-57.
265. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, Stiles BM, Port JL, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2010;139(2):366-78.
266. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol.* agosto de 2005;12(8):637-45.
267. Mehran RJ. Minimally invasive surgical treatment of esophageal carcinoma. *Gastrointest Cancer Res GCR.* noviembre de 2008;2(6):283-6.
268. Mitzman B, Lutfi W, Wang C-H, Krantz S, Howington JA, Kim K-W. Minimally Invasive Esophagectomy Provides Equivalent Survival to Open Esophagectomy: An Analysis of the National Cancer Database. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* Summer de 2017;29(2):244-53.
269. Lv L, Hu W, Ren Y, Wei X. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2016;9:6751-62.
270. Wang Y-C, Deng H-Y, Wang W-P, He D, Ni P-Z, Hu W-P, Wang Z-Q, Chen L-Q. Positive esophageal proximal resection margin: an important prognostic factor for esophageal cancer that warrants adjuvant therapy. *J Thorac Dis.* septiembre de 2016;8(9):2512-8.
271. Ghadban T, Reeh M, Koenig AM, Nentwich MF, Bellon E, Izbicki JR, Vashist YK, Kutup A. Prognostic Significant or Not? The Positive Circumferential Resection Margin in Esophageal Cancer: Impact on Local Recurrence and Overall Survival in Patients Without Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg.* diciembre de 2017;266(6):988-94.
272. Chao Y-K, Yeh C-J, Chang H-K, Tseng C-K, Chu Y-Y, Hsieh M-J, Wu Y-C, Liu H-P. Impact of circumferential resection margin distance on locoregional recurrence and survival after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* febrero de 2011;18(2):529-34.
273. Chan DSY, Reid TD, Howell I, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of circumferential resection margin involvement on survival in patients with operable oesophageal cancer. *Br J Surg.* marzo de 2013;100(4):456-64.
274. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J*

- Surg. noviembre de 1993;80(11):1386-8.
275. Pesko P, Rakic S, Milicevic M, Bulajic P, Gerzic Z. Prevalence and clinicopathologic features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1 de junio de 1994;73(11):2687-90.
276. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A, Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. noviembre de 2009;96(11):1348-57.
277. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. marzo de 2002;89(3):327-34.
278. Harvin JA, Lahat G, Correa AM, Lee J, Maru D, Ajani J, Marom EM, Welsh J, Bhutani MS, Walsh G, Roth J, Mehran R, Vaporciyan A, Rice D, Swisher S, Hofstetter W. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for esophageal adenocarcinoma: significance of microscopically positive circumferential radial margins. *J Thorac Cardiovasc Surg*. febrero de 2012;143(2):412-20.
279. Parameswaran R, Veeramootoo D, Krishnadas R, Cooper M, Berrisford R, Wajed S. Comparative experience of open and minimally invasive esophagogastric resection. *World J Surg*. septiembre de 2009;33(9):1868-75.
280. Pham TH, Perry KA, Dolan JP, Schipper P, Sukumar M, Sheppard BC, Hunter JG. Comparison of perioperative outcomes after combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and open Ivor-Lewis esophagectomy. *Am J Surg*. mayo de 2010;199(5):594-8.
281. Leng X, He W, Yang H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, Mao W, Xiang J, Chen Z, Yang H, Wang J, Pang Q, Zheng X, Liu H, Yang H, Li T, Zhang X, Li Q, Wang G, Mao T, Guo X, Lin T, Liu M, Fu J, Han Y. Prognostic Impact of Postoperative Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus: From the Results of NEOCRTEC5010, a Randomized Multicenter Study. *Ann Surg*. 17 de diciembre de 2019;
282. Hiyoshi Y, Yoshida N, Watanabe M, Kurashige J, Karashima R, Iwagami S, Baba Y, Baba H. Late Recurrence After Radical Resection of Esophageal Cancer. *World J Surg*. abril de 2016;40(4):913-20.
283. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, Rizk NP. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. diciembre de 2013;8(12):1558-62.
284. López-Sebastián J, Martí-Obiol R, López-Mozos F, Ortega-Serrano J. Recurrence of esophageal cancer after R0 surgery. Risk factors and evolution. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. julio de 2013;105(6):318-25.
285. Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N, Kakeji Y, Yamanaka T, Maehara Y. Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery*. abril de 2008;143(4):499-508.
286. Matsuura H, Kuwano H, Morita M, Tsutsui S, Kido Y, Mori M, Sugimachi K. Predicting recurrence time of esophageal carcinoma through assessment of histologic factors and DNA ploidy. *Cancer*. 1 de marzo de 1991;67(5):1406-11.
287. Osugi H, Takemura M, Higashino M, Takada N, Lee S, Ueno M, Tanaka Y, Fukuhara K, Hashimoto Y, Fujiwara Y, Kinoshita H. Causes of death and pattern of recurrence after esophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Oncol Rep*. febrero de 2003;10(1):81-7.
288. Raoul JL, Le Prisé E, Meunier B, Julienne V, Etienne PL, Gosselin M, Launois B. Combined radiochemotherapy for postoperative recurrence of oesophageal cancer.

Gut. agosto de 1995;37(2):174-6.

289. Matsubara T, Ueda M, Takahashi T, Nakajima T, Nishi M. Localization of recurrent disease after extended lymph node dissection for carcinoma of the thoracic esophagus. *J Am Coll Surg*. abril de 1996;182(4):340-6.

290. Dantoc MM, Cox MR, Eslick GD. Does minimally invasive esophagectomy (MIE) provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. marzo de 2012;16(3):486-94.

291. Sohda M, Kuwano H. Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 20 de febrero de 2017;23(1):1-11.

292. Kanda M, Koike M, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Yamada S, Nakayama G, Omae K, Kodera Y. Feasibility of subtotal esophagectomy with systematic lymphadenectomy in selected elderly patients with esophageal cancer; a propensity score matching analysis. *BMC Surg*. 15 de octubre de 2019;19(1):143.

293. Internullo E, Moons J, Naftoux P, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Lerut T. Outcome after esophagectomy for cancer of the esophagus and GEJ in patients aged over 75 years. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. junio de 2008;33(6):1096-104.

294. Ruol A, Portale G, Zaninotto G, Cagol M, Cavallin F, Castoro C, Sileni VC, Alfieri R, Rampado S, Ancona E. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mayo de 2007;133(5):1186-92.

295. Ma J-Y, Wu Z, Wang Y, Zhao Y-F, Liu L-X, Kou Y-L, Zhou Q-H. Clinicopathologic characteristics of esophagectomy for esophageal carcinoma in elderly patients. *World J Gastroenterol*. 28 de febrero de 2006;12(8):1296-9.

296. Lagergren J, Bottai M, Santoni G. Patient Age and Survival After Surgery for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):159-66.

297. Moskovitz AH, Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Flores RM, Park BJH, Rusch VW. Mortality increases for octogenarians undergoing esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. diciembre de 2006;82(6):2031-6; discussion 2036.

298. Sugimachi K, Matsuoka H, Matsufuji H, Maekawa S, Kai H, Okudaira Y. Survival rates of women with carcinoma of the esophagus exceed those of men. *Surg Gynecol Obstet*. junio de 1987;164(6):541-4.

299. Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, Labonte MJ, Winder T, Ning Y, Gerger A, Benhaim L, Paez D, Wakatsuki T, Loupakis F, El-Khoueiry R, Zhang W, Lenz H-J. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de junio de 2012;30(18):2265-72.

300. Kauppila JH, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 15 de marzo de 2019;144(6):1284-91.

301. Ueo H, Matsuoka H, Sugimachi K, Kuwano H, Mori M, Akiyoshi T. Inhibitory effects of estrogen on the growth of a human esophageal carcinoma cell line. *Cancer Res*. 15 de noviembre de 1990;50(22):7212-5.

302. Nozoe T, Oyama T, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, Yasumoto K. Significance of immunohistochemical expression of estrogen receptors alpha and beta in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de julio de 2007;13(14):4046-50.

303. Kobayashi K. [Effect of sex hormone on the experimental induction of esophageal cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. marzo de 1985;86(3):280-9.

304. Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, Labonte MJ, Winder T, Ning Y, Gerger A,

- Benhaim L, Paez D, Wakatsuki T, Loupakis F, El-Khoueiry R, Zhang W, Lenz H-J. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de junio de 2012;30(18):2265-72.
305. Kalayarsan R, Ananthakrishnan N, Kate V, Basu D. Estrogen and progesterone receptors in esophageal carcinoma. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2008;21(4):298-303.
306. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolón PA, Quintana MJ. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer*. 27 de agosto de 1999;82(5):657-64.
307. Ma Q, Liu W, Jia R, Long H, Zhang L, Lin P, Zhao H, Ma G. Alcohol and survival in ESCC: prediagnosis alcohol consumption and postoperative survival in lymph node-negative esophageal carcinoma patients. *Oncotarget*. 21 de junio de 2016;7(25):38857-63.
308. Thrift AP, Nagle CM, Fahey PP, Russell A, Smithers BM, Watson DI, Whiteman DC, Australian Cancer Study Clinical Follow-Up Study. The influence of prediagnostic demographic and lifestyle factors on esophageal squamous cell carcinoma survival. *Int J Cancer*. 1 de septiembre de 2012;131(5):E759-768.
309. Aghcheli K, Marjani H-A, Nasrollahzadeh D, Islami F, Shakeri R, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, Ghavamnasiri M-R, Razaee E, Khalilipour E, Mohtashami S, Makhdoomi Y, Rajabzadeh R, Merat S, Sotoudehmanesh R, Semnani S, Malekzadeh R. Prognostic factors for esophageal squamous cell carcinoma--a population-based study in Golestan Province, Iran, a high incidence area. *PloS One*. 2011;6(7):e22152.
310. Fischer C, Lingsma H, Hardwick R, Cromwell DA, Steyerberg E, Groene O. Risk adjustment models for short-term outcomes after surgical resection for oesophagogastric cancer. *Br J Surg*. enero de 2016;103(1):105-16.
311. Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, Grab JD, Allen MS, Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. marzo de 2009;137(3):587-95; discussion 596.
312. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer—Pooled Analysis From Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 15 de junio de 2004;22(12):2395-403.
313. Erdogan B, Turkmen E, Uzunoglu S, Tanriverdi O, Cicin I. Performance status is an important prognostic factor in second line treatment of pancreaticobiliary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. septiembre de 2013;60(126):1479-83.
314. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2011;29(13):1715-21.
315. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. 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.
316. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz J-F, Herr J-P, Paillet B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous

cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de abril de 2007;25(10):1160-8.

317. Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Konishi K, Morii E, Mori M, Doki Y. Prognostic value of endoscopic biopsy findings after induction chemoradiotherapy with and without surgery for esophageal cancer. *Ann Surg*. febrero de 2011;253(2):279-84.

318. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI, Rusch VW. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg*. mayo de 2009;249(5):764-7.

319. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Yamaguchi H, Ishikawa T, Kagami Y. Thoracic esophageal carcinoma above the carina: a more formidable adversary? *J Surg Oncol*. mayo de 1997;65(1):28-33.

320. Law S, Kwong DLW, Kwok K-F, Wong K-H, Chu K-M, Sham JST, Wong J. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg*. septiembre de 2003;238(3):339-47; discussion 347-348.

321. Law S, Kwong DLW, Kwok K-F, Wong K-H, Chu K-M, Sham JST, Wong J. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg*. septiembre de 2003;238(3):339-47; discussion 347-348.

322. Situ D, Wang J, Lin P, Long H, Zhang L, Rong T, Ma G. Do tumor location and grade affect survival in pT2N0M0 esophageal squamous cell carcinoma? *J Thorac Cardiovasc Surg*. julio de 2013;146(1):45-51.

323. Yang H-X, Hou X, Liu Q-W, Zhang L-J, Liu J-G, Lin P, Fu J-H. Tumor location does not impact long-term survival in patients with operable thoracic esophageal squamous cell carcinoma in China. *Ann Thorac Surg*. junio de 2012;93(6):1861-6.

324. Bollschweiler E, Schröder W, Hölscher AH, Siewert JR. Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. agosto de 2000;87(8):1106-10.

325. 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.

326. Barra WF, Moreira FC, Pereira Cruz AM, Khayat AS, Calcagno DQ, Carneiro Dos Santos NP, Mascarenhas Junior RW, Thomaz Araújo TM, Ishak G, Demachki S, Rodríguez Burbano RM, Campos Ribeiro Dos Santos ÂK, Batista Dos Santos SE, Riggins GJ, Pimentel de Assumpção P. GEJ cancers: gastric or esophageal tumors? searching for the answer according to molecular identity. *Oncotarget*. 28 de noviembre de 2017;8(61):104286-94.

327. Gertsch P, Vauthey JN, Lustenberger AA, Friedlander-Klar H. Long-term results of transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 15 de octubre de 1993;72(8):2312-9.

328. Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg*. noviembre de 1992;216(5):583-90.

329. Guo X-F, Mao T, Gu Z-T, Ji C-Y, Fang W-T, Chen W-H. Clinical study on postoperative recurrence in patients with pN0 esophageal squamous cell carcinoma. *J Cardiothorac Surg*. 28 de agosto de 2014;9:150.

330. Guo X, Fang W, Mao T, Gu Z, Yang Y, Chen W. [Recurrence pattern of histological node-negative squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with lymphadenectomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*.

octubre de 2013;51(10):908-11.

331. Wang Y, Wang L, Yang Q, Li J, He M, Yao J, Qi Z, Li B, Qiao X. [Patterns of recurrence in patients with stage pT3N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma after two-field esophagectomy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. enero de 2016;38(1):48-54.

332. Khan M, Urooj N, Syed AA, Khattak S, Kazmi A, Ashraf MI, Batool S. Prognostic Factors for Recurrence in Esophageal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy and Surgery: A Single-institution Analysis. *Cureus*. 14 de mayo de 2020;12(5):e8108.

333. Robey-Cafferty SS, el-Naggar AK, Sahin AA, Bruner JM, Ro JY, Cleary KR. Prognostic factors in esophageal squamous carcinoma. A study of histologic features, blood group expression, and DNA ploidy. *Am J Clin Pathol*. junio de 1991;95(6):844-9.

334. Edwards JM, Hillier VF, Lawson RA, Moussalli H, Hasleton PS. Squamous carcinoma of the oesophagus: histological criteria and their prognostic significance. *Br J Cancer*. marzo de 1989;59(3):429-33.

335. Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, Weeden DF. The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma. *Ann Thorac Surg*. junio de 2002;73(6):1704-9.

336. Stein HJ, Feith M, Bruecher BLDM, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. octubre de 2005;242(4):566-73; discussion 573-575.

337. Xi M, Xu C, Liao Z, Hofstetter WL, Blum Murphy M, Maru DM, Bhutani MS, Lee JH, Weston B, Komaki R, Lin SH. The impact of histology on recurrence patterns in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. agosto de 2017;124(2):318-24.

338. Beahrs Oliver H, Myers Max H. American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1983.

339. Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, Gernand J, Grewal S, Arora M, Wiese D. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *Am J Surg*. marzo de 2015;209(3):570-4.

340. Rice TW, Zuccaro G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EH, Goldblum JR. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg*. marzo de 1998;65(3):787-92.

341. 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.

342. Vadhvana B, Zosimas D, Lykoudis PM, Phen HM, Martinou M, Khoo D. Tumour length as an independent prognostic factor in resectable oesophageal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. marzo de 2020;102(3):185-90.

343. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with esophageal squamous cell carcinoma - PubMed [Internet]. [citado 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355223/>

344. Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R, Hanyu F. Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg*. junio de 1994;18(3):321-30.

345. Wang A, Tan Y, Zhang Y, Xu D, Fang Y, Chen X, Wang S. The prognostic role of angiolymphatic invasion in N0 esophageal carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis*. agosto de 2019;11(8):3276-83.

346. Huang Q, Luo K, Chen C, Wang G, Jin J, Kong M, Li B, Liu Q, Li J, Rong T, Chen H, Zhang L, Chen Y, Zhu C, Zheng B, Wen J, Zheng Y, Tan Z, Xie X, Yang H,

- Fu J. Identification and Validation of Lymphovascular Invasion as a Prognostic and Staging Factor in Node-Negative Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. abril de 2016;11(4):583-92.
347. Wang Z, Chen P, Wang F, Lin L, Liu S. Lymphovascular invasion as an independent prognostic indicator in radically resected thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer*. febrero de 2019;10(2):150-5.
348. Schiefer A-I, Schoppmann SF, Birner P. Lymphovascular invasion of tumor cells in lymph node metastases has a negative impact on survival in esophageal cancer. *Surgery*. agosto de 2016;160(2):331-40.
349. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 1 de agosto de 2009;115(15):3379-91.
350. Tachezy M, Tiebel A-K, Gebauer F, Kutup A, Tharun L, Pantel K, Izbicki JR, Vashist YK. Prognostic impact of perineural, blood and lymph vessel invasion for esophageal cancer. *Histol Histopathol*. noviembre de 2014;29(11):1467-75.
351. Gao A, Wang L, Li J, Li H, Han Y, Ma X, Sun Y. Prognostic Value of Perineural Invasion in Esophageal and Esophagogastric Junction Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2016;2016:7340180.
352. Griffin N, Rowe CW, Gao F, Jobling P, Wills V, Walker MM, Faulkner S, Hondermarck H. Clinicopathological Significance of Nerves in Esophageal Cancer. *Am J Pathol*. septiembre de 2020;190(9):1921-30.
353. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope*. octubre de 1986;96(10):1145-8.
354. O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg*. agosto de 1986;8(6):401-8.
355. Li H, Zhang Q, Xu L, Chen Y, Wei Y, Zhou G. Factors predictive of prognosis after esophagectomy for squamous cell cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. enero de 2009;137(1):55-9.
356. Chen J-W, Xie J-D, Ling Y-H, Li P, Yan S-M, Xi S-Y, Luo R-Z, Yun J-P, Xie D, Cai M-Y. The prognostic effect of perineural invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 5 de mayo de 2014;14:313.
357. 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.
358. 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.
359. Sugawara K, Yamashita H, Uemura Y, Mitsui T, Yagi K, Nishida M, Aikou S, Mori K, Nomura S, Seto Y. Numeric pathologic lymph node classification shows prognostic superiority to topographic pN classification in esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery*. octubre de 2017;162(4):846-56.
360. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, Mazumdar M. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg*. agosto de 2008;248(2):221-6.
361. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJB, Wong J, DeMeester TR. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. octubre de 2008;248(4):549-56.
362. van der Schaaf M, Johar A, Wijnhoven B, Lagergren P, Lagergren J. Extent of

lymph node removal during esophageal cancer surgery and survival. *J Natl Cancer Inst.* mayo de 2015;107(5).

363. Nigro JJ, DeMeester SR, Hagen JA, DeMeester TR, Peters JH, Kiyabu M, Campos GM, Oberg S, Gastal O, Crookes PF, Bremner CG. Node status in transmural esophageal adenocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mayo de 1999;117(5):960-8.

364. Zhu Z, Chen H, Yu W, Fu X, Xiang J, Li H, Zhang Y, Sun M, Wei Q, Zhao W, Zhao K. Number of negative lymph nodes is associated with survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing three-field lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* septiembre de 2014;21(9):2857-63.

365. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, Wisnivesky JP. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. *Cancer.* 15 de marzo de 2008;112(6):1239-46.

366. Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Ota M, Takasaki K. Clinical implications of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative (pN0) esophageal carcinoma. *J Surg Oncol.* abril de 2002;79(4):224-9.

367. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Ruol A, Cavallin F, Alfieri R, Zanchettin G, Rugge M, Ancona E. Nodal metastasis from locally advanced esophageal cancer: how neoadjuvant therapy modifies their frequency and distribution. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2011;18(13):3743-54.

368. Sharma D, Thakur A, Toppo S, Chandrakar SK. Lymph node counts in indians in relation to lymphadenectomy for carcinoma of the oesophagus and stomach. *Asian J Surg.* abril de 2005;28(2):116-20.

369. Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, Yoshimura H, Fujii T, Shibakita M, Ohno S, Ueda S, Kohno H, Nagasue N. Esophageal cancer patients surviving 6 years after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg.* junio de 2002;387(2):77-83.

370. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg.* marzo de 1994;81(3):410-3.

371. 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.

372. Bogoevski D, Onken F, Koenig A, Kaifi JT, Schurr P, Sauter G, Izbicki JR, Yekebas EF. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg.* abril de 2008;247(4):633-41.

373. 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.

374. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery.* noviembre de 1995;118(5):845-55.

375. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology.* marzo de 2002;122(3):633-40.

376. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut.* agosto de 1998;43(2):216-22.

377. Lee PC, Mirza FM, Port JL, Stiles BM, Paul S, Christos P, Altorki NK. Predictors of recurrence and disease-free survival in patients with completely resected

- esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mayo de 2011;141(5):1196-206.
378. Khan M, Muzaffar A, Syed AA, Khatak S, Khan AR, Ashraf MI. Changes in oncological outcomes: comparison of the conventional and minimally invasive esophagectomy, a single institution experience. *Updat Surg.* diciembre de 2016;68(4):343-9.
379. Eng OS, Nelson RA, Konstantinidis I, Chao J, Erhunmwunsee L, Raz DJ, Kim JY. Disparities in survival after trimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 1 de septiembre de 2018;31(9).
380. 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.
381. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg.* julio de 2007;246(1):1-8.
382. Park HJ, Kim HJ, Chie EK, Kang CH, Kim YT. The influence of circumferential resection margin status on Loco-regional recurrence in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2013;107(7):762-6.
383. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet Lond Engl.* 1 de noviembre de 1986;2(8514):996-9.
384. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* noviembre de 1993;80(11):1386-8.
385. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer.* 1 de octubre de 2002;95(7):1434-43.
386. 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.
387. Kang CH, Kim YT, Jeon S-H, Sung S-W, Kim JH. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* febrero de 2007;31(2):154-60.
388. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg.* octubre de 2001;234(4):520-30; discussion 530-531.
389. Collard JM, Otte JB, Fiasse R, Laterre PF, De Kock M, Longueville J, Glineur D, Romagnoli R, Reynaert M, Kestens PJ. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg.* julio de 2001;234(1):25-32.
390. Yekebas EF, Schurr PG, Kaifi JT, Link BC, Kutup A, Mann O, Wolfram L, Izbicki JR. Effectiveness of radical en-bloc-esophagectomy compared to transhiatal esophagectomy in squamous cell cancer of the esophagus is influenced by nodal micrometastases. *J Surg Oncol.* 1 de junio de 2006;93(7):541-9.
391. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, Stalmeier PFM, ten Kate FJW, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJB. 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.
392. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken

- H, Ten Kate FJW, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJB. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* diciembre de 2007;246(6):992-1000; discussion 1000-1001.
393. Ganesamoni S, Krishnamurthy A. Three-field transthoracic versus transhiatal esophagectomy in the management of carcinoma esophagus-a single-center experience with a review of literature. *J Gastrointest Cancer.* marzo de 2014;45(1):66-73.
394. Kröll D, Borbély YM, Dislich B, Haltmeier T, Malinka T, Biebl M, Langer R, Candinas D, Seiler C. Favourable long-term survival of patients with esophageal cancer treated with extended transhiatal esophagectomy combined with en bloc lymphadenectomy: results from a retrospective observational cohort study. *BMC Surg.* 11 de septiembre de 2020;20(1):197.
395. Rentz J, Bull D, Harpole D, Bailey S, Neumayer L, Pappas T, Krasnicka B, Henderson W, Daley J, Khuri S. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mayo de 2003;125(5):1114-20.
396. Akhtar NM, Chen D, Zhao Y, Dane D, Xue Y, Wang W, Zhang J, Sang Y, Chen C, Chen Y. Postoperative short-term outcomes of minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer.* junio de 2020;11(6):1465-75.
397. Verhage RJJ, Hazebroek EJ, Boone J, Van Hillegersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Chir.* abril de 2009;64(2):135-46.
398. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* marzo de 2002;73(3):922-6.
399. Weijs TJ, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, van Hillegersberg R, Luyer MDP. Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy. *World J Gastroenterol.* 21 de octubre de 2013;19(39):6509-14.
400. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, Yakoub D, James D, Ashrafian H, Darzi A, Moorthy K, Athanasiou T. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc.* julio de 2010;24(7):1621-9.
401. Xiong W-L, Li R, Lei H-K, Jiang Z-Y. Comparison of outcomes between minimally invasive oesophagectomy and open oesophagectomy for oesophageal cancer. *ANZ J Surg.* marzo de 2017;87(3):165-70.
402. Singh RK, Pham TH, Diggs BS, Perkins S, Hunter JG. Minimally invasive esophagectomy provides equivalent oncologic outcomes to open esophagectomy for locally advanced (stage II or III) esophageal carcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960.* junio de 2011;146(6):711-4.
403. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, Rosman C, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, van der Peet DL. 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.
404. Takeuchi H, Kawakubo H, Kitagawa Y. Current status of minimally invasive esophagectomy for patients with esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* septiembre de 2013;61(9):513-21.
405. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Perniceni T, Carrère N, Mabrut J-Y, Msika S, Peschard F, Prudhomme M, Bonnetain F, Piessen G. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med [Internet].* 9 de enero de 2019 [citado 6 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805101>

406. Mu J, Yuan Z, Zhang B, Li N, Lyu F, Mao Y, Xue Q, Gao S, Zhao J, Wang D, Li Z, Gao Y, Zhang L, Huang J, Shao K, Feng F, Zhao L, Li J, Cheng G, Sun K, He J. Comparative study of minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer in a single cancer center. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):747-52.
407. Dantoc MM, Cox MR, Eslick GD. Does minimally invasive esophagectomy (MIE) provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. marzo de 2012;16(3):486-94.
408. Ahmadi N, Crnic A, Seely AJ, Sundaresan SR, Villeneuve PJ, Maziak DE, Shamji FM, Gilbert S. Impact of surgical approach on perioperative and long-term outcomes following esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc*. abril de 2018;32(4):1892-900.
409. Li Z, Liu C, Liu Y, Yao S, Xu B, Dong G. Comparisons between minimally invasive and open esophagectomy for esophageal cancer with cervical anastomosis: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 8 de junio de 2020;15(1):128.
410. Mitzman B, Lutfi W, Wang C-H, Krantz S, Howington JA, Kim K-W. Minimally Invasive Esophagectomy Provides Equivalent Survival to Open Esophagectomy: An Analysis of the National Cancer Database. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Summer de 2017;29(2):244-53.
411. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, Rosman C, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, van der Peet DL. 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.
412. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, Brennan MF, Rusch VW. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg*. enero de 2004;198(1):42-50.
413. Ancona E, Cagol M, Epifani M, Cavallin F, Zaninotto G, Castoro C, Alfieri R, Ruol A. Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *J Am Coll Surg*. noviembre de 2006;203(5):661-9.
414. Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, Kuwahara M, Inoue H, Toge T. Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today*. 1998;28(6):576-9.
415. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg*. mayo de 2000;231(5):635-43.

