

**ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD PERIOPERATORIA  
Y DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE ESÓFAGO INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA  
MÍNIMAMENTE INVASIVA**

**TESIS DOCTORAL**

**ALEIX MARTÍNEZ PÉREZ  
2017**





**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA**

**ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD PERIOPERATORIA Y DE  
LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ESÓFAGO  
INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA**

**TESIS DOCTORAL**

**Aleix Martínez Pérez**  
**2017**

Directores:

**Prof. D. Francisco Javier Lacueva Gómez**

**Dr. D. Ramón Trullenque Juan**

**Dr. D. Ezequiel Martínez Mas**

Opta a la mención de Doctor Europeo (RD 1393/2007).



DÑA. SUSANA JIMÉNEZ MORENO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

**CERTIFICA:**

Que, D/Dña. Aleix Martínez Pérez ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD PERIOPERATORIA Y DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ESÓFAGO INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA” cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a cuatro de julio de dos mil diecisiete.



UNIVERSITAT  
Miguel Hernández  
DEPARTAMENTO  
DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA



D. Francisco Javier Lacueva Gómez

Ramón Trullenque Juan

Ezequiel Martínez Mas

como Directores de la Tesis Doctoral

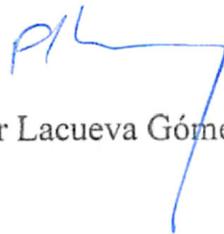
**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD PERIOPERATORIA Y DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ESÓFAGO INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA” realizado por D. Aleix Martínez Pérez ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a 4 de julio de dos mil diecisiete.

D.

Francisco Javier Lacueva Gómez



Ramón Trullenque Juan



Ezequiel Martínez Mas







**Als meus pares,  
y a su hija...**



# ÍNDICE

## I - INTRODUCCIÓN .....23

### 1 - Epidemiología

- 1.1 - Incidencia
- 1.2 - Diferencias geográficas
- 1.3 - Factores de riesgo
  - 1.3.1 - Carcinoma epidermoide
  - 1.3.2 - Adenocarcinoma

### 2 - Histopatología del cáncer de esófago

- 2.1 - Histología
- 2.2 - Tipos histológicos principales
- 2.3- Patogénesis
- 2.4 - Particularidades de los tumores de la UEG.

### 3 - Anatomía quirúrgica del esófago

- 3.1 - Morfología y localización
- 3.2 - Relaciones
  - 3.2 .1- Esófago torácico
  - 3.2 2 - Esófago abdominal
- 3.3 - Vascularización, inervación y drenaje linfático

### 4 - Diagnóstico del cáncer de esófago

- 4.1 - Manifestaciones clínicas
  - 4..1.1 - Fase inicial
  - 4.1.2 - Fase avanzada
- 4.2 - Endoscopia

### 5- Estadificación

- 5.1 - Técnicas de estadificación
  - 5.1.1 - TAC toracoabdominal
  - 5.1.2 - Ecoendoscopia
  - 5.1.3 - Tomografía por emisión de positrones- PET
  - 5.1.4 - Laparoscopia y toracoscopia
  - 5.1.5 - Broncoscopia
- 5.2 - TNM
  - 5.2.1 - Consideraciones iniciales
  - 5.2.2 - Modificaciones en la clasificación TNM

---

5.2.3 - Estadificación actual

5.3 - Nuevas tendencias

6 - Tratamiento del cáncer de esófago torácico y abdominal

6.1 - Consideraciones preliminares

6.2 - Cáncer superficial

6.2.1 - Valoración clínico-terapéutica

6.2.2 - Recomendaciones terapéuticas

6.2.3 - Alternativas quirúrgicas

6.3 - Cáncer localmente avanzado resecable

6.3.1 - Tratamiento multimodal

6.3.2 - Alternativas al tratamiento

6.4 - Cáncer localmente avanzado irresecable o metastásico

7 - Cirugía. Técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas

7.1 - Abordajes tradicionales

7.1.1 - Transhiatal

7.1.2 - Transtorácica de Ivor-Lewis

7.1.3 - Tres campos

7.2 - Esofagectomía mínimamente invasiva (EMI)

7.2.1 - Opciones técnicas

7.2.2 - Limitaciones y ventajas

7.2.3 - Aspectos en discusión

7.3 - Complicaciones de las resecciones esofágicas

7.3.1 - Mortalidad

7.3.2 - Morbilidad en el postoperatorio precoz

7.3.3 - Morbilidad en el postoperatorio tardío.

8 - Recidiva tumoral post-esofagectomía

8.1 - Concepto

8.2 - Incidencia

8.3 - Patrones de recidiva

## **II - JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... 61**

1 - Justificación

2. - Hipótesis.

3 - Objetivos.

3.1 - Objetivo principal

3.2 - Objetivos específicos

1 - Diseño, ámbito y muestra a estudio

2 - Criterios de inclusión.

2.1 - Histopatológicos.

2.2 - Localización tumoral.

2.3 - Resecabilidad.

2.4 - Consentimiento.

3 - Criterios de exclusión.

3.1- Dependientes del tumor

3.2 - Dependientes del paciente

3.3 - Dependientes de la técnica quirúrgica

4 - Protocolo de actuación y procedimientos terapéuticos empleados en los pacientes.

4.1 - Protocolo del estudio

4.2 - Tratamiento neoadyuvante

4.3 - Evaluación y preparación preoperatoria

5 - Procedimientos quirúrgicos

5.1 - Esofaguetomía transhiatal laparoscópica

5.2 - Esofaguetomía tóraco- laparoscópica

5.3 - Cuidados y tratamiento postoperatorio

6 - Variables del estudio.

6.1 - Variables independientes.

6.2 - Variables dependientes.

7 - Plan de trabajo.

8 - Análisis estadístico.

1 - Características demográficas.

2 - Periodo preoperatorio.

3 - Tratamiento neoadyuvante.

- 
- 4 - Técnica quirúrgica.
  - 5 - Complicaciones postoperatorias.
    - 5.1 - Complicaciones en el postoperatorio inmediato.
    - 5.2 - Complicaciones a largo plazo.
  - 6 - Estudio histopatológico.
  - 7 - Respuesta tumoral a la neoadyuvancia.
  - 8 - Recidiva.
  - 9 - Análisis de la supervivencia.
    - 9.1 - Supervivencia global de la serie.
    - 9.2 - Supervivencia en pacientes tratados con neoadyuvancia.

## **V - DISCUSIÓN..... 125**

- 1 - Evolución del tratamiento de los carcinomas de esófago y de la UEG. Situación actual.
- 2 - Factibilidad e implantación del tratamiento neoadyuvante en los carcinomas de esófago y de la UEG. Toxicidad y cumplimiento del esquema de tratamiento neoadyuvante utilizado.
- 3 - Respuesta histopatológica tras el tratamiento neoadyuvante.
  - 3.1 - Tasa de respuesta histopatológica completa y grado de regresión tumoral.
  - 3.2 - Factores relacionados con el grado de respuesta a la neoadyuvancia.
  - 3.3 - Idoneidad del TNM AJCC 7ª Ed. para la estadificación de pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante.
- 4 - Calidad de la EMI realizada. Radicalidad y linfadenectomía.
- 5 - Morbimortalidad postoperatoria. Influencia de la comorbilidad.
  - 5.1 - Morbimortalidad postoperatoria.
  - 5.2 - Influencia de la comorbilidad en la aparición de complicaciones postoperatorias.
  - 5.3 - Estudio de las principales complicaciones post-esofagectomía.
    - 5.3.1 - Dehiscencia anastomótica.
    - 5.3.2 - Complicaciones respiratorias.
  - 5.4 - Morbilidad a largo plazo.
- 6 - Análisis de la recidiva tumoral.
  - 6.1 - En la serie completa de pacientes.
  - 6.2 - En los pacientes sometidos a tratamiento multidisciplinar.

---

6.3 - Patrón de recidiva.

7 - Supervivencia a largo plazo tras EMI. Efectividad del esquema de neoadyuvancia utilizada.

limitaciones metodológicas de los estudios

7.1 - Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer de esófago tratados con EMI.

7.2 - Factores pronósticos asociados a la supervivencia tras EMI por cáncer de esófago.

7.3 - Factores pronósticos asociados a la supervivencia tras tratamiento neoadyuvante y EMI.

8 - Otras estrategias complementarias o diferentes a la cirugía. Quimio-radioterapia exclusiva.

Tratamientos adyuvantes.

8.1 - Quimio-radioterapia radical para tratar el carcinoma epidermoide.

8.2 - Utilidad de la quimioterapia adyuvante.

9 - Limitaciones del estudio.

9.1- Validez del estudio.

9.2 - Variaciones en los métodos de estadificación.

9.3 - Variaciones en el tratamiento quirúrgico.

10 - Aspectos que permanecen en controversia.

**VI - CONCLUSIONES..... 151**

**VII - BIBLIOGRAFÍA ..... 157**

**VIII - ANEXOS. .... 177**



---

## Índice de tablas:

Tabla 1.1: División segmentaria esofágica y referencias anatómicas.

Tabla 1.2: Definiciones de los diferentes componentes del estadiaje TNM.

Tabla 1.3: Estadíos en función del TNM.

Tabla 3.1: Escala de Karnofsky.

Tabla 3.2: ECOG Performance Status.

Tabla 3.3: Riesgo anestésico ASA.

Tabla 3.4: Charlson score ajustado por edad.

Tabla 3.5: Clasificaciones del grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia

Tabla 4.1: Variables demográficas.

Tabla 4.2: Variables de la enfermedad al diagnóstico.

Tabla 4.3: Estadificación cTNM previa al tratamiento.

Tabla 4.4: Tratamiento preoperatorio

Tabla 4.5: Resultados del tratamiento quirúrgico.

Tabla 4.6: Clasificación de Dindo-Clavien de las complicaciones postoperatorias.

Tabla 4.7: Morbimortalidad postoperatoria.

Tabla 4.8: Factores relacionados con el desarrollo de complicaciones respiratorias.

Tabla 4.9: Factores relacionados con el desarrollo de complicaciones postoperatorias.

Tabla 4.10: Complicaciones a largo plazo.

Tabla 4.11: Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.

Tabla 4.12: Distribución del grado de respuesta tumoral tras neoadyuvancia.

Tabla 4.13: Grado de respuesta en función del grado de diferenciación.

Tabla 4.14: Respuesta completa en función de grado de diferenciación.

Tabla 4.15: Factores relacionados con la recidiva en la serie completa de pacientes.

Tabla 4.16: Tasa, media, mediana y localización de las recidivas.

Tabla 4.17: Factores relacionados con la recidiva en pacientes con neoadyuvancia.

Tabla 5.1: Supervivencia actual por cáncer de esófago según la ACS Cancer Programs.



---

## Índice de figuras:

*Figura 1.1: Cinturón del cáncer de esófago.*

*Figura 1.2: Imagen endoscópica de cáncer esofágico.*

*Figura 1.3: Imagen de TC de cáncer de esófago inferior.*

*Figura 1.4: Imagen de ecografía endoscópica de cáncer de esófago inferior.*

*Figura 1.5: Imagen de PET de cáncer de esófago inferior.*

*Figura 1.6: Esquema de los estadios de la clasificación AJCC 7ª Ed. (2010).*

*Figura 1.7: Radiografías mostrando la embolización del conducto torácico por un quilotórax.*

*Figura 3.1: Algoritmo de actuación en pacientes diagnosticados de cáncer de esófago.*

*Figura 3.2: Representación esquemática de la disposición de los trócares en una esofagectomía transhiatal laparoscópica.*

*Figura 3.3: Acceso y disección del hiato esofágico*

*Figura 3.4: Linfadenectomía del grupo ganglionar gástrico izquierdo.*

*Figura 3.5: Laparotomía para extracción de pieza quirúrgica.*

*Figura 3.6: Posición del paciente en decúbito lateral izquierdo.*

*Figura 3.7: Posición del paciente en decúbito prono.*

*Figura 3.8: Disposición esquemática de los trócares en el tiempo toracoscópico.*

*Figura 3.9: Hemostasia de rama directa de la aorta.*

*Figura 3.9: Apertura de espacio pericardico-esofágico.*

*Figura 3.11: Sección vena ácigos (izquierda), disección ganglios subcarinales (derecha).*

*Figura 4.1: Distribución de los pacientes en función del año de intervención.*

*Figura 4.2: Intervalo libre de enfermedad de la serie completa.*

*Figura 4.3: Intervalo libre de enfermedad en los pacientes con neoadyuvancia previa.*

*Figura 4.4: Supervivencia actuarial de la serie.*

*Figura 4.5: Supervivencia actuarial de los principales grupos de pacientes.*

*Figura 4.6: Supervivencia global en función del grado de diferenciación.*

*Figura 4.7: Supervivencia global en función de la presencia de respuesta completa.*

*Figura 4.8: Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.*

*Figura 4.9: Supervivencia global en función de pT.*

*Figura 4.10: Supervivencia global de los pacientes con tratamiento neoadyuvante.*

*Figura 4.11: Supervivencia tras neoadyuvancia en función de la respuesta completa tumoral.*

*Figura 4.12: Supervivencia tras neoadyuvancia en función del grado de diferenciación.*

*Figura 4.13: Supervivencia tras neoadyuvancia en función del grado de respuesta.*



---

## Abreviaturas:

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

FDA: Federal Drug Agency.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

IMC: Índice de masa corporal.

EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

UEG: Unión esofagogástrica.

TC: Tomografía Computarizada.

ESMO: European Society of Medical Oncology.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer.

ACS: American College of Surgeons.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

EMR: Resección endoscópica mucosa.

RFA: ablación por radiofrecuencia.

EMI: Esofagectomía mínimamente invasiva.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

BPC: Buena Práctica Clínica.

ICH: International Conference on Harmonisation.

LOPD: Ley de Protección de Datos.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

VEMs: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

ETHL: Esofagectomía transhiatal laparoscópica.

ETL: Esofagectomía tóraco-laparoscópica.

DLI: Decúbito lateral izquierdo.

DP: Decúbito prono.

URPA: Unidad de Reanimación Postquirúrgica.

EDA: Endoscopia digestiva alta.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

QRT: Quimiorradioterapia.

ECCG: Esophagectomy Complications Consensus Group.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.



**Introduction.**

In spite of the continuous improvements on diagnostic and therapeutic techniques, the long-term survival of patients diagnosed with esophageal cancer is still low. The mainstay treatment for esophageal cancer remains surgical resection, for which outcomes have markedly improved during the recent years. Minimally invasive surgery has recently shown its safety and feasibility for esophageal cancer resection, but available long-term data is still scarce, specially for patients also treated with neoadjuvant chemoradiotherapy protocols.

**Aim.**

To evaluate postoperative morbidity, mortality and long-term survival in patients diagnosed with esophageal cancer who underwent minimally-invasive surgery, and to establish their associations with epidemiological, clinical, hystopathologic and therapeutic variables.

**Methods.**

Consecutive patients who underwent minimally invasive surgical resections between 2002 and 2012 were retrospectively retrieved and included for analysis. Patients receive surgery either after neoadjuvant treatment or as the first therapeutic step. Patients presenting tumors located at cervical esophagus or presenting advanced disease (T4b, M1) were excluded.

**Results.**

53 patients (48 men/5women) with median age of 60 years were evaluated. Median time from symptoms to diagnosis was 4 months, and the most frequent tumoral subtype found was adenocarcinoma (64%). There were performed 41 transhiatal and 12 three-field esophagectomies, with median operative time of 300 minutes. Two patients (3.8%) required conversion to open surgery and three (5.7%) required a relaparotomy on the postoperative period. Postoperative morbidity rate was 41.5%, being pulmonary complications the most frequently occurred (26.9%). Charlson score  $\geq 4$  was significantly associated with its development. Three patients (5.7%) died during the first 90 postoperative days.

---

42 (79.2%) patients received preoperative chemo-radiotherapy, and complete pathologic response rate was 40.5%. Tumoral histologic grade was the only variable showing a statistically significant association with pathologic response grade after neoadjuvant treatment in multivariate analysis. 1- and 5-year overall survival after multimodal treatment were 78.4% and 50%, respectively, and variables associated were tumoral histologic grade ( $p=0.024$ ), tumoral response grade ( $p=0.007$ ), and tumoral sterilization ( $p=0.023$ ).

### **Conclusions.**

Minimally-invasive esophagectomy for cancer constitutes an alternative with similar perioperative morbi-mortality than conventional open approach, and also presents favourable oncologic outcomes.



# I- INTRODUCCIÓN

*Miguel  
Hernández*



---

## 1 - EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO.

### 1.1 - Incidencia.

La incidencia mundial anual de cáncer de esófago en 2008 se estima en 406.800 casos. *(Jemal y cols. 2011)* Según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estima que en España en 2014 se diagnosticaron un total 2.347 nuevos casos de este tipo de cáncer; 1.960 en hombres y 387 en mujeres. Las predicciones globales para 2015 muestran un descenso persistente en la mortalidad en general y una estabilidad de la mortalidad en mujeres, con tasas de 4.5/100,000 en hombres (~22,300 muertes) y 1.1/100,000 en mujeres (~7,400 muertes). *(Lordick y cols. 2016)*

A pesar de que los carcinomas epidermoides suponen el 90% de los tumores esofágicos a nivel mundial, la tendencia actual constata un aumento de la incidencia los adenocarcinomas en varones de raza blanca, que en algunas regiones europeas sobrepasan como causa de mortalidad a los epidermoides. *(Castro y cols. 2014; Bollschweiler y cols. 2001)* No obstante, parece que este aumento está siendo menos marcado en los últimos años, pasando de un incremento anual del 8,2% antes de 1996 a un 1.3% en los años posteriores. *(Pohl y cols. 2010)*

La incidencia del carcinoma epidermoide esofágico ha ido decreciendo en Occidente debido a la reducción del consumo de tabaco y alcohol. Sin embargo, en países orientales este consumo ha experimentado un aumento en las últimas décadas por lo que se espera que su incidencia aumente en un futuro próximo. *(Lu y cols. 2010)*

El cáncer de esófago aumenta su incidencia con la edad, con máximos en la séptima y octava décadas de vida. El adenocarcinoma es 3-4 veces más común en hombres que en mujeres, mientras que el carcinoma epidermoide presenta una distribución similar entre sexos. *(Rustgi y El-Serag 2014)*

### 1.2 - Diferencias geográficas.

Las regiones de alta incidencia de cáncer de esófago son el este y sur de África, y el este de Asia. La región de mayor riesgo, el denominado “cinturón del cáncer de esófago”, *(Fig 1.1)* parte del norte de Irán y se extiende por Asia central hasta la parte norte y central de China. *(Jemal y cols. 2011)* En estos países, los carcinomas epidermoides constituyen el 90% de los tumores esofágicos, sin embargo en algunas regiones de Norteamérica y Europa los adenocarcinomas son ya los tumores más frecuentes. *(Rustgi y El-Serag 2014)* Las regiones de baja incidencia se localizan en el centro y oeste de África, y en Centroamérica.



Figura 1.1: Cinturón del cáncer de esófago

### 1.3 - Factores de riesgo.

La evidencia actual en referencia a la existencia de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a desarrollar un cáncer de esófago es escasa. No obstante, la agregación familiar ha sido descrita en regiones de alta incidencia de carcinoma epidermoide esofágico, (*Chang-Claude y cols. 1997*) y en el esófago de Barrett. (*Chak y cols. 2002*) En la actualidad, la literatura disponible no consigue discernir si las agregaciones observadas representan la exposición a factores de riesgo ambientales comunes, o bien a una predisposición congénita a padecer la enfermedad. Dado que el papel de los factores hereditarios en la patogénesis de la enfermedad actualmente se desconoce, en el siguiente apartado se desarrollan exclusivamente los factores ambientales implicados en el desarrollo del cáncer de esófago. Estos difieren entre los dos tipos de cáncer más frecuentes de entre los localizados en el esófago, el adenocarcinoma esofágico y el carcinoma epidermoide esofágico.

#### 1.3.1 - Carcinoma epidermoide esofágico.

En los países occidentales, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol aparecen entre los antecedentes de casi el 90% de los pacientes diagnosticados de un carcinoma epidermoide esofágico. (*Engel y cols. 2003*) El resto de factores relacionados con este cáncer se han establecido a partir de estudios realizados en países con alta incidencia y son, en general, de escasa calidad. En base a sus resultados, se considera que un pobre estado nutricional, una dieta pobre en frutas y verduras, y la ingesta de líquidos a altas temperaturas son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. (*Coleman y cols. 2013; Rustgi y El-Serag 2014*)

#### *Hábito tabáquico y enólico:*

Ambos factores constituyen el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad en países occidentales. (*Pandey y cols. 2009*) En el continente asiático, su consumo está aumentando en las últimas décadas. Ambos factores actúan de forma sinérgica aumentando el riesgo de desarrollar

---

la enfermedad, siendo también factores de riesgo comunes para otros cánceres aerodigestivos altos (cavidad oral, oro- e hipofaringe, laringe, pulmón, esófago...). (Rustgi y El-Serag 2014) Debido a este hecho, los pacientes que presentan alguno de estos tumores tienen un riesgo aumentado de desarrollar un tumor sincrónico o metacrónico en otra de las anteriores localizaciones. (Lordick y cols. 2016) . El riesgo de padecer un carcinoma epidermoide esofágico se asocia tanto con fumadores de pipa como de tabaco. (Iribarren y cols. 1999; Randi y cols. 2007) En el caso del alcohol parece que la ingesta total es más importante que el tipo de bebida. (Brown y cols. 1997)

#### *Factores dietéticos.*

Los alimentos ricos en compuestos N-Nitroso se encuentran en conservas de verduras en escabeche y otros productos similares, y son ampliamente utilizados en las zonas de alto riesgo. Estos agentes inducen la adición de grupos alquilo en el DNA y han sido relacionados con este tumor. (Islami y cols. 2009; Wang y cols. 1997). La ingesta diaria de líquidos a alta temperatura produce una agresión térmica continuada a la mucosa esofágica. La asociación de bebidas muy calientes con el cáncer de esófago se ha establecido en estudios recientes. (Islami y cols. 2009) La escasa o nula ingesta de frutas y verduras en la dieta también aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide esofágico. (Liu y cols. 2013)

#### *Patología esofágica subyacente.*

El desarrollo de carcinoma epidermoide esofágico también se ha relacionado, entre otros, con la Acalasia, (Sandler y cols. 1995; Zendejdel y cols. 2011) antecedentes de ingesta de cáusticos (Appelqvist y Salmo 1980), pacientes con gastrectomía previa, (Tachibana y cols. 1995) y atrofia gástrica. (Islami y cols. 2011)

#### *Bifosfonatos.*

La reciente asociación de estos compuestos con los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas esofágicos (Wysowski 2009) propició que la Federal Drug Agency (FDA) estadounidense desaconsejara su uso en pacientes afectos de esófago de Barrett. Pese a la alarma inicial, esta asociación ha sido puesta en duda en estudios posteriores. (Cardwell y cols. 2010)

### **1.3.2 - Adenocarcinoma esofágico.**

La incidencia del adenocarcinoma de esófago es mayor en hombres que en mujeres (3-4/1), y en países desarrollados la incidencia en individuos de raza blanca es mayor que en el resto. (Rustgi y El-Serag 2014) La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC) y una baja ingesta en fibras vegetales aparecen en casi en el 80% de los casos diagnosticados. (Engel y cols. 2003)

---

### *Enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

La práctica totalidad de los adenocarcinomas esofágicos se forman sobre una región afecta de metaplasia de Barrett secundaria a ERGE, cuya prevalencia en países occidentales se estima entre el 0.5-2% (siendo un tercio de ellas asintomática). *(Findlay y cols. 2016)* La incidencia de progresión desde metaplasia a displasia de alto grado o adenocarcinoma es aproximadamente de un 0.26-0.63% por año, *(Falk 2015)* y para adenocarcinoma exclusivamente del 0.12%. *(Hvid-Jensen y cols. 2011)* Las áreas de esófago de Barrett que presentan displasia de alto grado o carcinomas intramucosos tienen un riesgo de un 40-60% de progresión a adenocarcinoma. *(Buttar y cols. 2001)*

Pese a que la mitad de los pacientes pueden no presentar historia de ERGE sintomático, la presencia de síntomas del reflujo sí está asociada con el desarrollo del cáncer; el riesgo de padecer la enfermedad es mayor en aquellos pacientes que presentan síntomas más severos, frecuentes, y con mayor tiempo de evolución. *(Rubenstein y Taylor 2010)*

### *Hábito tabáquico.*

Aumenta el riesgo de adenocarcinomas de esófago y unión esofagogástrica. El riesgo se relaciona con la dosis total (paquetes/año) y se reduce tras la deshabituación, sin alcanzar el nivel de los no fumadores. *(Cook y cols. 2010)*

### *Obesidad y factores dietéticos.*

Un IMC elevado se considera factor de riesgo de desarrollar un adenocarcinoma esofágico, al incrementar el riesgo de que los pacientes desarrollen ERGE. *(Kubo y Corley 2006; Hampel y cols. 2005)* Sin embargo, la adiposidad central se considera el indicador que más se relaciona con el riesgo aumentado a padecer un adenocarcinoma esofágico. *(Turati et al. 2013)*

La ingesta total de fibra y vegetales en la dieta también se relaciona inversamente con el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma esofágico. *(Terry y cols 2001; Kubo y cols. 2010)*

### *Otros factores de riesgo del adenocarcinoma esofágico:*

Otros factores que se han asociado con la aparición de estos tumores, pero que presentan actualmente un bajo nivel de evidencia son:

- La infección por H. Pylorii. *(Rokkas y cols. 2007)*
- La exposición crónica a ácidos (en estados hipersecretorios como el Zollinger- Ellison).
- El uso de fármacos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior (nitroglicerina, anticolinérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, benzodiazepinas...).
- El hábito enólico. *(Tramacere y cols. 2012)*
- Los polimorfismos del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

---

## 2 - HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO.

### 2.1 - Histología.

La estructura tisular del esófago es similar a la de otros segmentos del tubo digestivo. La adventicia es una capa externa fina, compuesta de tejido laxo, que conecta el esófago con las estructuras adyacentes. La capa muscular está compuesta de dos capas completas de fibras musculares formando un ángulo recto. La capa submucosa se sitúa entre la capa muscular y la mucosa, está compuesta de fibras de colágeno y elastina, y contiene una extensa red de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y glándulas mucosas.

La capa mucosa se compone de tres partes:

- La muscularis mucosae.
- La lámina propia, que contiene pequeños conductos linfáticos dispuestos exclusivamente adyacentes al borde con la submucosa, además de células mononucleares, inflamatorias y linfocitos.
- El epitelio escamoso estratificado no queratinizado.

### 2.2 - Tipos histológicos principales.

Los dos tipos histológicos principales de cáncer esofágico son el carcinoma escamoso (epidermoide) y el adenocarcinoma, ambos constituyen el 95% de los casos diagnosticados. Las diferencias en cuanto a sus factores de riesgo, ya mencionados en el apartado anterior, sobre todo en la relación del adenocarcinoma con la presencia de reflujo gastroesofágico crónico y el esófago de Barrett, hacen pensar que su patogénesis es diferente.

### 2.3 - Patogénesis.

*Carcinoma epidermoide de esófago:*

- La mayoría se localiza en tercio medio esofágico.
- En fases iniciales se presenta como pequeñas lesiones polipoideas, epitelio desnudo o placas; en ocasiones las lesiones pueden ser imperceptibles en endoscopia. En fases avanzadas los tumores se presentan como masas ulceradas infiltrantes, que invaden la submucosa precozmente y se extienden por el esófago, habitualmente en dirección cefálica. (*Hölscher y cols. 1995*)
- Los ganglios más frecuentemente afectados son los periesofágicos, periaórticos y celíacos.

---

### *Adenocarcinoma de esófago:*

- Su etiopatogenia es más conocida, dada su posibilidad de estudio en fases más precoces en el seguimiento de pacientes con esófago de Barrett.
- Suele desarrollarse en las proximidades de la unión esofagogástrica (UEG), asociado a imagen endoscópica de esófago de Barrett. En fases precoces puede presentarse como úlcera, nódulo o placa; también puede no ser visible en endoscopia. *(Parafy cols. 1995)*
- Dado que su localización más habitual es el esófago inferior y la UEG, se afectan más frecuentemente ganglios linfáticos celíacos y perihepáticos. *(Lieberman y cols. 1995)*

### *Aspectos comunes en fases avanzadas:*

- En estos tumores, la invasión linfática es precoz y rápida, dado que el tejido linfático esofágico se localiza en la lámina propia (al contrario que en el resto del tubo digestivo, donde se localizan bajo la muscularis mucosa).
- Las metástasis a distancia aparecen en el 30% de los pacientes y sus localizaciones más habituales son hígado, hueso y pulmón. *(Thorban y cols. 1996)*

## **2.4 - Particularidades de los tumores de la UEG.**

Los límites entre el esófago y el estómago constituyen un punto de controversia entre la visión anatómica, radiológica, quirúrgica y funcional. Por ejemplo, el esfínter esofágico inferior se extiende de 3 a 5 cm en el esófago y sólo es localizable por manometría, mientras que la línea Z (la transición entre la mucosa esofágica y la gástrica) se encuentra a un nivel muy variable.

La ubicación de la delimitación exacta requiere la disección de la pared esofágica para encontrar el límite proximal de la mucosa oxíntica gástrica. *(Chandrasoma 2005; Chandrasoma y cols. 2006)* El área proximal, que sería el esófago, está formada por epitelio escamoso en personas sanas o por epitelio columnar metaplásico (oxínto-cardíaco, cardíaco o intestinal) en pacientes con daño por ERGE. *(Chandrasoma y cols. 2007)*

La exacta definición de qué tumores deben ser considerados de la UEG ha sido un problema permanente en la patología digestiva contemporánea. En la actualidad, la importancia de esta separación se ha minimizado, ya que el sistema TNM actual (7ª Ed.) y las recientes guías europeas y americanas consideran juntos los carcinomas de esófago y de la UEG para el estadiaje y el tratamiento. *(Rice y cols. 2010; Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015)*. No obstante, no hay que olvidar que la UEG es simplemente una línea imaginaria dibujada a lo largo de la unión del esófago y el estómago. En consecuencia, no puede existir un cáncer de una línea imaginaria, ya que sólo existen dos órganos, el esófago y el estómago. *(Chandrasoma 2008)*

## 3 - ANATOMÍA QUIRÚRGICA

### 3.1 - Morfología y localización.

El esófago mide entre 25 y 30 cm de longitud y sigue un trayecto casi rectilíneo en el plano sagital. Iniciándose en la faringe, el esófago desciende desde la altura del cartílago cricoides y la 6ª vértebra cervical, y atraviesa el tórax desde el borde esternal hasta el diafragma. A partir de éste punto se continúa con un segmento abdominal corto, que finaliza en la UEG a nivel de la 12ª vértebra torácica.

Se divide en tres segmentos: cervical, torácico y abdominal. (Tabla 1.1) Su longitud total varía con la estatura, la edad y el sexo. La longitud media del esófago cervical es de 5 cm, la del torácico de 16-18 cm y la del abdominal de 3 cm. El esófago presenta tres desviaciones a lo largo de su trayectoria. La primera, hacia la izquierda a nivel cervical, facilita el abordaje del esófago desde una cervicotomía izquierda, y es útil para la confección de una anastomosis. (Orringer y cols. 1999)

Tabla 1.1: División segmentaria esofágica y referencias anatómicas.

Segmento o porción	Referencias anatómicas	Distancia desde incisivos	
Cervical	Hipofaringe a manubrio esternal	15-20 cm	
Torácico	Superior	Manubrio esternal a vena ácigos	20-25 cm
	Medio	Vena ácigos a vena pulmonar inferior	25-30 cm
	Inferior	Vena pulmonar inferior a UEG	30-40 cm
Unión esofago-gástrica (UEG)	Epicentro en esófago torácico distal, unión esofagogástrica, o aquellos que se encuentran entre los 5 cm proximales del estómago (cardias), que se extienden a la UEG o esófago torácico distal (Siewert III).	40-45 cm	

Existen tres puntos de estrechamiento a lo largo del descenso del esófago (el músculo cricofaríngeo, la impronta bronco-aórtica y la unión esofago-gástrica) que son las localizaciones más frecuentes de las perforaciones yatrógenas. (Tullavardhana 2015)

---

## **3.2 - Relaciones.**

### ***3.2.1 - Esófago torácico.***

Se sitúa en la profundidad del mediastino posterior, y se relaciona en el plano anterior con los grandes vasos, en los laterales por las pleuras pulmonares y en el posterior con los somas vertebrales.

En el plano posterior, la separación con el raquis está formada únicamente por tejido linfograso. Existe una red vascular formada por las arterias intercostales derechas (de la 4<sup>a</sup> a la 10<sup>a</sup>), las venas intercostales derechas y la arteria bronquial derecha adyacente a las vértebras. El conducto torácico asciende por la columna dorsal hasta converger con el esófago en el mediastino medio, discurriendo posteriormente dorsalmente a éste.

En el plano anterior el esófago contacta con la cara posterior de la tráquea. Cuando ésta se desvía a la derecha del esófago, crea el ángulo traqueoesofágico izquierdo, por donde discurren el nervio y ganglios recurrentes izquierdos. Al desviarse la bifurcación traqueal hacia la derecha, la parte posterior (membranosa) del bronquio principal izquierdo está en estrecha relación con el esófago.

Caudalmente a la bifurcación traqueal, el esófago se encuentra relativamente alejado de la arteria pulmonar derecha. Se separa de la aurícula izquierda por el fondo de saco pericárdico de Haller y su parte más caudal, al separarse del pericardio, delimita junto al diafragma el espacio de Portal.

### ***3.2.2 - Esófago abdominal.***

Es un segmento corto, y se delimita con el segmento torácico por el diafragma. Así pues el segmento caudal del esófago torácico también es subsidiario de un abordaje quirúrgico por vía abdominal.

El hiato esofágico está formado en el 95% de los casos por fibras musculares procedentes exclusivamente del pilar diafragmático derecho, y la vena cava discurre inmediatamente a su derecha. El diafragma presenta en su base la membrana de Bertelli-Laimer, que le permite deslizarse sobre el esófago durante los movimientos respiratorios.

El esófago abdominal propiamente dicho sólo tiene cara anterior, que es la única que está recubierta por peritoneo formado por una continuación del epiplón menor. En la cara posterior se encuentra el mesoesófago, tejido linfograso que también sostiene al cardias. Este último es

---

el límite caudal del esófago, se continúa a la derecha con la curvatura menor gástrica y hacia la izquierda forma el ángulo de His con la tuberosidad mayor gástrica. El lóbulo hepático izquierdo cubre la cara anterior esofágica, por lo que su aumento de volumen puede hacer necesaria la sección del ligamento triangular izquierdo para la exposición quirúrgica del hiato.

### **3.3 - Vascularización, inervación y drenaje linfático del esófago.**

#### **3.3.1 - Irrigación arterial.**

El aporte arterial del esófago cervical proviene de la arteria tiroidea inferior. En el segmento torácico, las arterias bronquiales en la parte craneal y las ramas directas de la aorta en la caudal son las implicadas en la irrigación del esófago. Las arterias bronquiales presentan más ramificaciones en la zona de la bifurcación traqueal, por lo que ésta porción del esófago será la mejor vascularizada.

Las ramas directas de la aorta salen entre la 4<sup>a</sup> y la 8<sup>a</sup> arteria intercostal, y provienen de su cara anterior. Su número oscila entre 1-3, pero lo más frecuente es que sean 2: la arteria esofágica superior (menor) y la inferior (mayor). Se comunican cranealmente con las arterias bronquiales y caudalmente con las gástricas. La arteria del cruce aórtico es corta pero de calibre importante, se origina en la parte posterior derecha del cayado aórtico.

El esófago abdominal se nutre por 2-3 arterias ascendentes que dependen de la arteria gástrica izquierda o de la arteria esplénica. Éstas se anastomosan con ramas de la arteria esofágica mayor.

#### **3.3.2 - Drenaje venoso.**

Las venas esofágicas nacen del plexo venoso submucoso, del que surgen troncos que atraviesan la pared muscular y conforman un plexo periesofágico. Las venas que se van a originar a partir de éste se dirigen hacia las venas tiroideas inferiores, bronquiales, pericárdicas, diafragmáticas, coronarias e incluso la vena ácigos.

#### **3.3.3 - Drenaje linfático.**

El esófago posee una extensa red de capilares linfáticos en la submucosa, lo que facilita la extensión longitudinal de las células neoplásicas a través de la pared esofágica; la capa muscular también presenta su propia red. De estas redes nacen los troncos colectores que forman el plexo superficial esofágico, que contiene ganglios linfáticos que se escalonan a lo largo de la pared esofágica.

---

Estos ganglios forman la primera estación ganglionar y se denominan en conjunto ganglios periesofágicos. Este grupo lo componen los yugulares internos (tercio medio e inferior), los recurrentes izquierdos, los inter-traqueobronquiales, los posteriores del pedículo pulmonar derecho, los interaortoesofágicos, los preesofágicos del mediastino posterior, y los celíacos. El drenaje linfático se dirige a los ganglios cervicales, traqueo-bronquiales, mediastínicos, gástricos y celíacos. *(DeMeester 2006b)*

### **3.3.4 - El conducto torácico.**

El conducto torácico es el tronco colector de todos los linfáticos del cuerpo, exceptuando los de la mitad derecha de la cabeza, cuello y tórax. Nace en la parte superior de la cavidad abdominal, y atraviesa el diafragma por el hiato aórtico. Tras su llegada al mediastino posterior, recorre entre la aorta y el esófago la totalidad del tórax alcanzando la vertiente izquierda de la base del cuello, donde termina generalmente en el confluente yugulosubclavio. El conducto tiene un calibre de aproximadamente 2 a 4 mm, siendo el tronco linfático más voluminoso del cuerpo y transportando de 2 a 10 ml de linfa por hora. La gran diversidad de variaciones anatómicas en la relación entre conducto torácico, tráquea y esófago, hace que el quilotórax sea una complicación posible y no infrecuente tras una esofagectomía. *(Crucitti y cols. 2016)*

### **3.3.5 - El nervio vago y los nervios recurrentes.**

El décimo par craneal, el nervio vago, inerva el esófago. En el tórax, el nervio laríngeo recurrente deja el tronco vagal para girar dorsalmente alrededor de la arteria subclavia derecha, mientras que el recurrente izquierdo lo realiza en el mismo sentido alrededor del cayado aórtico. En ambos lados, el nervio (de 1-2 mm de grosor) asciende por la región cervical para inervar el esófago, la tráquea y la laringe.

Ambos nervios recurrentes se encuentran en estrecha relación con el esófago, por lo que no es infrecuente que tras la esofagectomía se produzcan alteraciones transitorias o definitivas de tipo sensitivo o motor. Las más destacadas son la parálisis de las cuerdas vocales y las alteraciones en la deglución, que pueden producir complicaciones por aspiración. *(Orringer y cols. 1999)*

Una vez superada la bifurcación traqueal, los dos troncos vagales se separan en la red de los plexos esofágicos. Antes de atravesar el diafragma estos plexos se unen y forman los nervios vagos abdominales anterior y posterior. El vago posterior suele encontrarse posterior y algo alejado del esófago.

---

## 4 - DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO.

### 4.1 - Manifestaciones clínicas del cáncer de esófago.

#### 4.1.1 - Semiología en fases iniciales.

En estadios precoces de enfermedad, los síntomas son leves e inespecíficos. Los pacientes pueden referir pirosis o molestias retroesternales. En fase invasora local o locorregional la obstrucción tumoral del tránsito en el esófago produce disfagia progresiva a sólidos. Ésta suele acompañarse de pérdida de peso, secundaria a las modificaciones dietéticas debidas a la disfagia y también a la hiporexia tumoral. *(Rustgi y El-Serag 2014)*

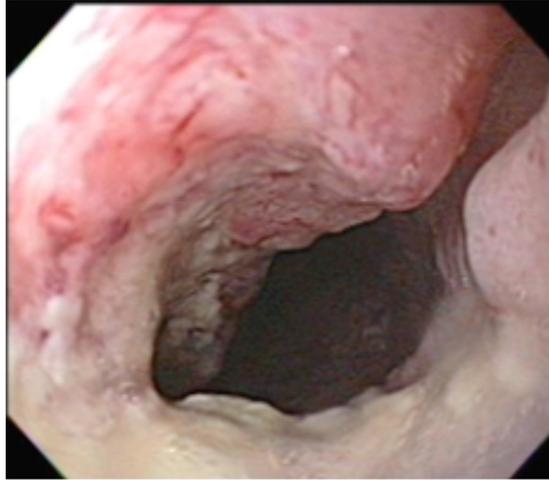
#### 4.1.2 - Semiología en fases avanzadas de la enfermedad.

- Regurgitación de saliva o alimento sin jugos gástricos.
- Sintomatología respiratoria: ronquera (por invasión del nervio laríngeo recurrente) o neumonía por aspiración.
- Hemorragia digestiva alta crónica, que se manifiesta como anemia ferropénica. En ocasiones pueden presentarse melenas y hematemesis.
- La invasión local de la tráquea y de la aorta puede producir fístulas traqueo-bronquiales o hemorragia digestiva alta. *(Rustgi y El-Serag 2014)*

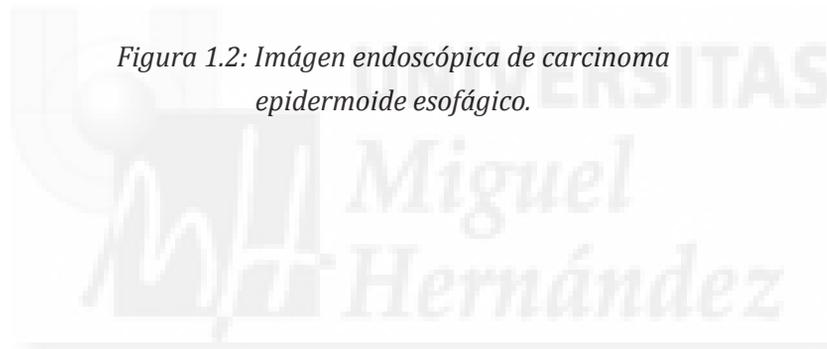
### 4.2 - Método diagnóstico del cáncer de esófago.

La endoscopia digestiva alta asociada a la realización de biopsias proporciona el diagnóstico definitivo de cáncer de esófago. *(Fig 1.2)* Pese a que la presencia de una masa en el esófago es prácticamente patognomónica de cáncer de esófago, la realización de biopsia es obligatoria para confirmar el diagnóstico. El porcentaje de diagnósticos correctos aumenta en función del número de muestras obtenidas (del 93% al 98% entre realizar una y siete). *(Graham y cols. 1982)*

En ocasiones, las lesiones tempranas del carcinoma epidermoide esofágico pueden ser imperceptibles en la endoscopia digestiva alta. La cromoendoscopia con lugol podría ser una opción útil para localizarlas en estos casos, al aumentar la sensibilidad de la prueba hasta un 96%. *(Dawsey y cols. 1998)*



*Figura 1.2: Imágen endoscópica de carcinoma epidermoide esofágico.*



## 5 - ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ESÓFAGO

### 5.1 - Técnicas de estadificación del cáncer de esófago.

#### 5.1.1 - Tomografía Computarizada (TC) tóraco-abdominal.

Según la guía de la European Society of Medical Oncology (ESMO), una vez establecido el diagnóstico de cáncer de esófago, el estadiaje se inicia con la realización de una TC toracoabdominal. (Lordick y cols. 2016) Esta técnica permite la evaluación del tumor primario y de las posibles metástasis presentes de forma sincrónica. (Fig. 1.3)

Estudios recientes han puesto en duda su utilidad para la estadificación de la enfermedad locorregional y a distancia. La TC no diferencia correctamente la invasión del tumor en la pared en el 58% de los casos. (van Vliet y cols. 2008) Además, pese a mostrar ganglios de gran tamaño tiene poca sensibilidad para determinar si los pequeños y los que se localizan en el tronco celiaco son metastásicos, caso similar al que ocurre con la detección de metástasis peritoneales pequeñas. (Lowe y cols. 2005)



Figura 1.3: Imagen de TC de cáncer de esófago inferior.

### 5.1.2 - Ecoendoscopia.

Esta técnica emplea un transductor de ultrasonidos de alta frecuencia que proporciona imágenes precisas del tumor esofágico y de su relación con estructuras vecinas. (Fig 1.4) En estos momentos se considera la técnica más sensible para la estadíaje locorregional del cáncer de esófago, y se recomienda su realización en todos los pacientes candidatos a una resección quirúrgica. (Lordick y cols. 2016; van Vliet y cols. 2008) La sensibilidad y la especificidad para la evaluación del estadio cT son del 81-92% y del 94-97%, respectivamente. (Puli y cols. 2008)

Si en la exploración se detecta una lesión exclusivamente mucosa ( $T_1$ ), esta puede ser resecada mediante procedimientos endoscópicos para concretar la profundidad de la invasión. (Tajima y cols. 2000) Además, la ecoendoscopia permite objetivar metástasis hepáticas menores de 1 cm y ascitis maligna, y gracias a la punción guiada se pueden obtener muestras de ellas.

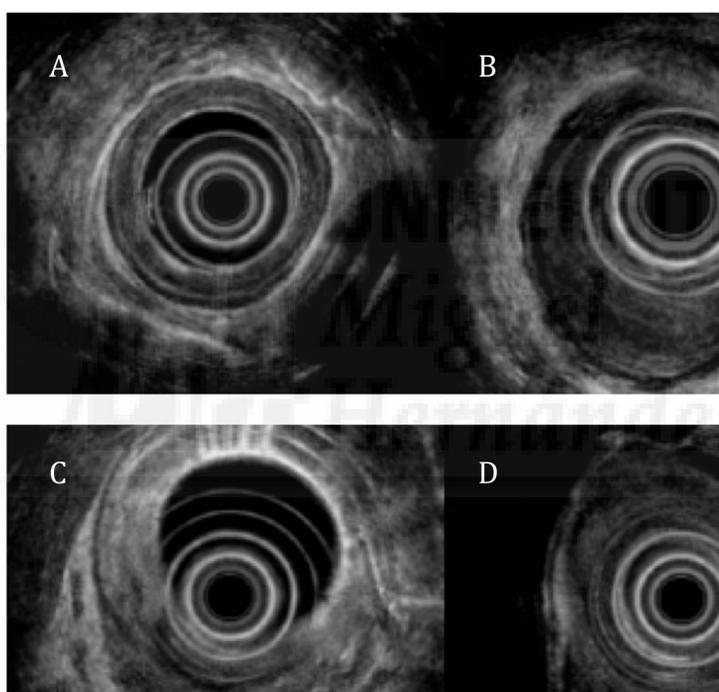


Figura 1.4: Imágenes de ecografía endoscópica de cáncer de esófago.

A: T1b // B: T2 // C: T3 // D: T4a

Los hallazgos ecográficos sugestivos de afectación metastásica de los ganglios linfáticos regionales incluye el tamaño mayor de 10 mm, el patrón hipoecoico, la forma redondeada y el borde liso; los dos primeros parecen ser los más específicos de malignidad. (Catalano y cols. 1994) Cuando aparecen los cuatro hay un 80% de posibilidades de que la adenopatía sea metastásica, sin embargo, solo el 25% de las adenopatías metastásicas presentan todas estas características. (Bhutani y cols. 1997)

La adición de punción-aspiración (PAAF) permite aumentar su sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, que pueden llegar al 96.7%. (Puli y cols. 2008)

### 5.1.3 - Tomografía por emisión de positrones (PET).

La PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) es más sensible que la TC y la eco-endoscopia para detectar enfermedad metastásica, (Fig 1.5) por lo que en las guías actuales de la ESMO se recomienda su realización en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago que son candidatos a un tratamiento quirúrgico. (Lordick y cols. 2016) Se considera que su introducción en el algoritmo de estadiaje en los pacientes con cáncer de esófago puede modificar el tipo e intención del tratamiento en un 15-20% de los pacientes. (Meyers y cols. 2007) No obstante, y dado que presenta una tasa de falsos positivos relativamente alta (7%) los hallazgos sospechosos de enfermedad a distancia en la PET deben ser confirmados con otras técnicas antes de excluir a un paciente de la cirugía. (Noble y cols. 2009) Dada su capacidad para detectar posibles metástasis a distancia, la combinación de la PET con la TC (PET-TC) permite confirmar su presencia y determinar su localización. (van Vliet y cols. 2008)

Pese que esta técnica es la de elección para el estadiaje inicial de los pacientes, su utilidad después del tratamiento neoadyuvante es discutida. En el estudio de Kwee y cols. (2010) la sensibilidad y especificidad estimadas para la predicción de respuesta fueron de un 67 y 68%, respectivamente. En el estudio MUNICON II, el algoritmo terapéutico basado en el PET (que tras quimioterapia asignaba a los respondedores a quimioterapia neoadyuvante y a los no respondedores a quimio-radioterapia) no consiguió aumentar la tasa de resecciones R0. (zum Büschenfelde y cols. 2011)

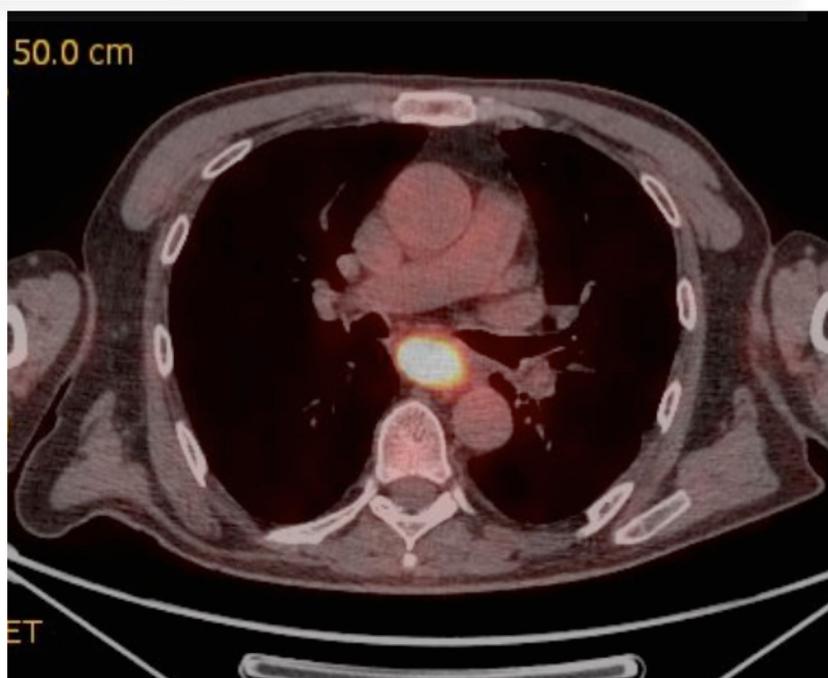


Figura 1.5: Imagen de PET mostrando captación hipermetabólica en tercio medio esofágico.

---

#### **5.1.4 - Laparoscopia y toracoscopia.**

Ambas técnicas endoscópicas se utilizan para el estadiaje del cáncer de esófago con el fin de evitar un tratamiento agresivo en pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable. Estas técnicas presentan la ventaja que implica la visualización directa de las cavidades peritoneal y pleural con mínima morbilidad. En la reciente guía de la ESMO se indica que se puede emplear esta técnica en pacientes con adenocarcinomas localmente avanzados de UEG (cT3-4), que presentan una incidencia de metástasis peritoneales del 15%. *(Lordick y cols. 2016)*

#### **5.1.5 - Broncoscopia.**

La broncoscopia debe realizarse en todos los carcinomas esofágicos que presenten una localización craneal a la bifurcación traqueal, para excluir invasión por tumor del árbol traqueobronquial. En pacientes que presentan carcinomas epidermoides esofágicos relacionados con el tabaquismo, una evaluación otorrinolaringológica completa también debe ser realizada. *(Lordick y cols. 2016)*

### **5.2 - TNM del cáncer de esófago.**

#### **5.2.1 - Consideraciones iniciales.**

El sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) para el cáncer de esófago se utiliza de forma mayoritaria para la estadificación del cáncer de esófago. *(Rice y cols. 2010)* La 7ª edición, publicada en 2010 se basa en el análisis estadístico de un registro mundial de pacientes con cáncer de esófago y de la UEG. En la nueva clasificación se incluyen conjuntamente los tumores de esófago cervical, torácico y abdominal. A ellos se unen aquellos cánceres de la unión esofagogástrica UEG (por lo que incluye también los tumores considerados Siewert III, que se extienden desde el cardias a menos de 5 cm de de la UEG con afectación del esófago).

En el estudio se analizaron más de 4000 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago tratados exclusivamente con cirugía. El trabajo concluyó que en los pacientes sin afectación ganglionar, el pronóstico depende del estadio T, el grado de diferenciación, la localización y la histología. En los pacientes con ganglios metastásicos, su número marcaba el pronóstico. *(Rice y cols. 2010)*

Pese a que esta clasificación proporciona buena separación de grupos pronósticos en el momento del diagnóstico, en el estudio no se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia ni radioterapia neoadyuvante. *(Nomura y cols. 2012)* La clasificación después de una cirugía precedida por neoadyuvancia se expresa como  $_{yp}$ TNM, y si no se realiza neoadyuvancia previa como  $_p$ TNM.

---

### 5.2.2 - Modificaciones en la clasificación TNM 7ª ed. sobre las ediciones anteriores.

#### *Tipo histológico.*

Se produce la separación entre la clasificación de los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides. De esta manera se reconoce la heterogeneidad biológica de la enfermedad.

#### *Grado de diferenciación y localización:*

En la nueva clasificación se emplean, además del TNM (tamaño, número de ganglios y presencia de metástasis a distancia), el grado de diferenciación y la localización tumoral. Ésta última sólo se emplea para los carcinomas epidermoides

#### *Modificaciones en la clasificación del estadio T tumoral:*

Se ha redefinido el subtipo T<sub>is</sub> como displasia de alto grado, término que incluye todos los epitelios neoplásicos no invasivos. Además, la subclasificación T<sub>4</sub> divide en a (pleura, pericardio y diafragma) y b (aorta, vértebras y tráquea), debido a la potencial resecabilidad de los T4a.

#### *Nueva valoración del estadio N.*

Bajo esta, se incluyen conjuntamente todos los ganglios periesofágicos desde nivel cervical a tronco celíaco, incluyendo los supraclaviculares. En la nueva clasificación se atribuye mayor importancia pronóstica al número de ganglios afectados sobre su localización, sobre todo en aquellos pacientes que reciben neoadyuvancia previa. (Mariette y cols. 2008)

#### *Nueva definición de metástasis (Estadio M tumoral):*

En las clasificaciones previas, la afectación de los ganglios celíacos por tumores esofágicos de localizaciones lejanas (torácica o cervical) se clasificaba como metástasis (antiguo M1a). En la de la AJCC de 2010 todos los ganglios periesofágicos se incluyen como ganglios linfáticos independientemente de la localización del tumor primario (nunca como metástasis). No obstante, el pronóstico es malo en los pacientes con afectación celíaca, independientemente de la localización del tumor primario esofágico.

### 5.2.3 - Estadificación TNM AJCC 2010. (Tablas 1.2 y 1.3; Fig 1.6)

Tabla 1.2: Definiciones de los diferentes componentes del estadificación TNM.

Clasificación del tumor primario (T)	Clasificación de la afectación linfática regional (N) nº ganglios metastásicos
<b>T0</b> Sin evidencia de tumor	<b>N0</b> Ninguno
<b>Tis</b> Displasia de alto grado	<b>N1</b> 1 o 2
<b>T1</b>	<b>N2</b> De 3 a 6
<b>T1a</b> El tumor invade lámina propia o m. mucosae	<b>N3</b> 7 o más
<b>T1b</b> El tumor invade la submucosa	<b>Clasificación de la afectación metastásica a distancia (M)</b>
<b>T2</b> El tumor invade la muscular propia	<b>M0</b> Ausencia de metástasis a distancia
<b>T3</b> El tumor invade la adventicia	<b>M1</b> Metástasis a distancia
<b>T4</b>	<b>Clasificación Grado Histológico (G)</b>
<b>T4a</b> El tumor invade pleura, pericardio, diafragma	<b>G1</b> Bien diferenciado
<b>T4b</b> El tumor invade aorta, vértebras, tráquea	<b>G2</b> Moderadamente diferenciado
	<b>G3</b> Pobrementemente diferenciado
	<b>G4</b> Indiferenciado (G3 escamosos)

Tabla 1.3: Separación en estadios en función del TNM.

Adenocarcinoma esofágico.					Carcinoma epidermoide esofágico.					
Estadio	T	N	M	G	Estadio	T	N	M	G	Localización
<b>0</b>	is (HGD)	0	0	1	<b>0</b>	is (HGD)	0	0	1	Todos
<b>IA</b>	1	0	0	1-2	<b>IA</b>	1	0	0	1	Todos
<b>IB</b>	1	0	0	3	<b>IB</b>	1	0	0	2-3	Todos
	2	0	0	1-2		2-3	0	0	1	Inferior
<b>IIA</b>	2	0	0	3	<b>IIA</b>	2-3	0	0	1	Sup-medio
						2-3	0	0	2-3	Inferior
<b>IIB</b>	3	0	0	Todos	<b>IIB</b>	2-3	0	0	2-3	Sup-medio
	1-2	1	0	Todos		1-2	1	0	Todos	Todos
	1-2	2	0	Todos		1-2	2	0	Todos	Todos
<b>IIIA</b>	3	1	0	Todos	<b>IIIA</b>	3	1	0	Todos	Todos
	4a	0	0	Todos		4a	0	0	Todos	Todos
<b>IIIB</b>	3	2	0	Todos	<b>IIIB</b>	3	2	0	Todos	Todos
	4a	1-2	0	Todos		4a	1-2	0	Todos	Todos
<b>IIIC</b>	4b	Todos	0	Todos	<b>IIIC</b>	4b	Todos	0	Todos	Todos
	Todos	N3	0	Todos		Todos	N3	0	Todos	Todos
<b>IV</b>	Todos	Todos	1	Todos	<b>IV</b>	Todos	Todos	1	Todos	Todos

HGD: Displasia de alto grado.

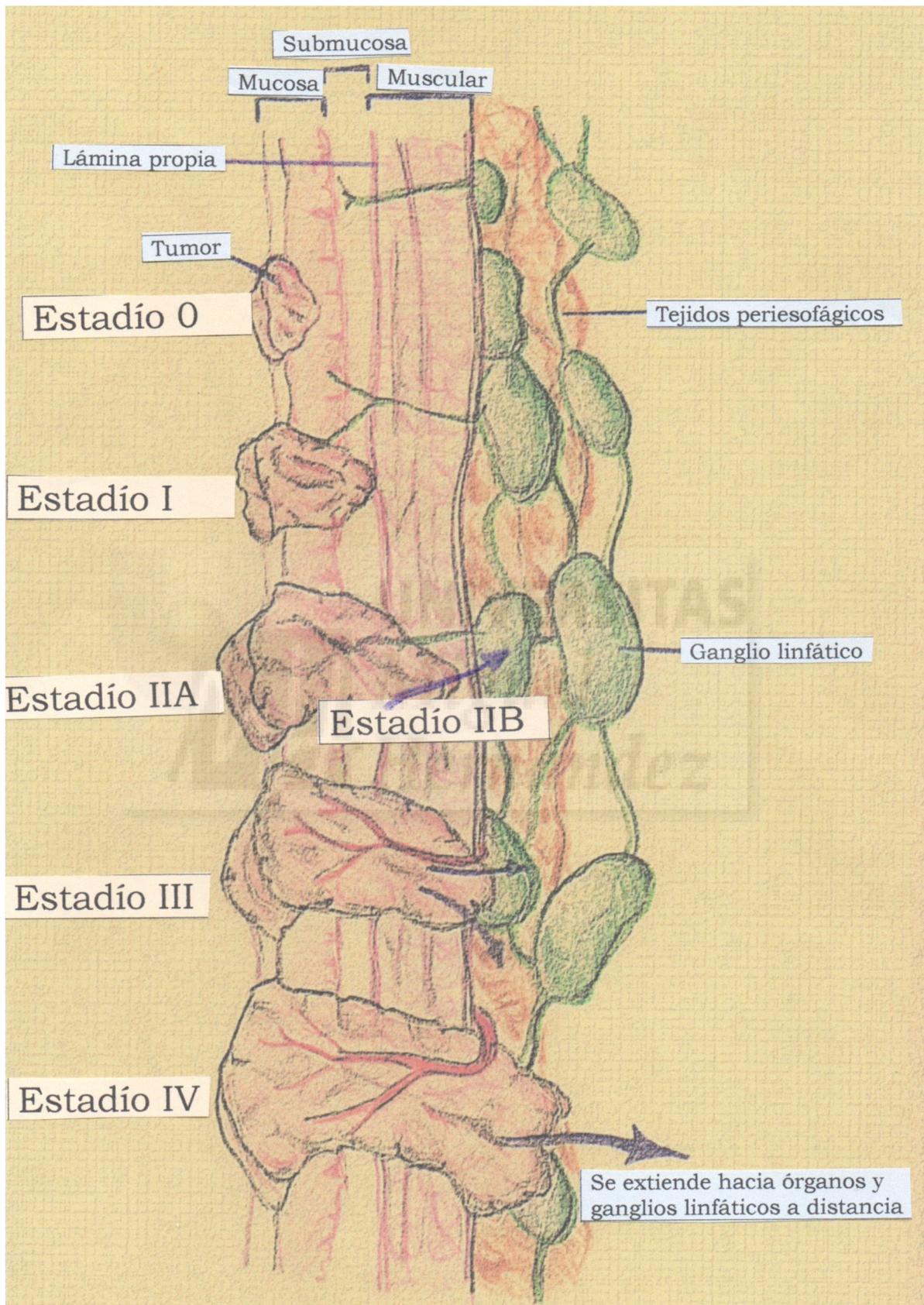


Figura 1.6: Esquema de los estadios de la clasificación AJCC 7ª Ed. (2010).

---

### 5.3 - Nuevas tendencias en la estadificación del cáncer de esófago:

En función del estadiaje TNM, el cáncer de esófago puede dividirse en tres grupos que diferencian su afectación y pronóstico: el cáncer de esófago superficial, el localmente avanzado resecable, y el irresecable o metastásico. Esta separación es la que va a marcar posteriormente el algoritmo terapéutico más adecuado para los pacientes.

El término “cáncer de esófago superficial” o “early esophageal cancer” incluye aquellos tumores que no producen invasión más allá de la capa submucosa (Tis y T1). Los cánceres localmente avanzados incluyen los que presentan estadios T2-4 o N+. Estos pueden ser resecables o no (T4b). Los cánceres metastásicos son los M1.

La invasión submucosa es el mayor factor pronóstico en los cánceres superficiales de esófago. En esta capa se distribuyen linfáticos que permiten la diseminación de las células tumorales. Así pues la afectación linfática en los tumores submucosos (T1b) será mucho más frecuente (36.4% para carcinomas epidermoides y 20.7% en adenocarcinomas) que en los tumores exclusivamente mucosos (T1a), en los que varía entre un 0-2% para adenocarcinomas y un 7.7% para carcinomas epidermoides. *(Dunbar y Spechler 2012; Stein y cols. 2005)* Esta variabilidad relativa a la afectación ganglionar no se refleja en la actual clasificación TNM 7ª Ed., que no distingue las diferencias en afectación ganglionar entre los T1a y los T1b. *(Rice y cols. 2010)*

Clasificaciones recientes han intentado mejorar la correlación pronóstica de la estadificación. *(Shimada y cols. 2006)* Acorde a ella los tumores con afectación mucosa exclusiva (M) se dividen en :

- M1 (equivalente a Tis): Limitada al endotelio.
- M2: Tumor que invade la lámina propia. (T1a AJCC)
- M3: Tumor que invade pero no sobrepasa la muscularis mucosae. (T1a AJCC)

Los tumores con afectación submucosa (SM), corresponden a los T1b de la AJCC:

- SM1: Afectación del tercio superficial de la submucosa.
- SM2: Afectación del tercio medio de la submucosa.
- SM3: Afectación del tercio profundo de la submucosa.

---

## 6 - TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO TORÁCICO Y ABDOMINAL

### 6.1 - Consideraciones preliminares.

A pesar de la constante mejora de los métodos diagnósticos y terapéuticos, la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago es baja (12% a 5 años). (*Messenger y cols. 2016*) Independientemente del tipo histológico, el 40% de los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago torácico o abdominal van a presentar en el momento del diagnóstico afectación de estructuras vecinas (T4) o metastásica (M1). (*Rustgi y El-Serag 2014*) En estos pacientes, la supervivencia a medio y largo plazo es en general baja (2.8% a 5 años para tumores metastásicos, según los datos de la ACS Cancer Programs), por lo que la intención del tratamiento va a ser paliativa en la mayoría de ellos. El resto de pacientes puede presentarse con enfermedad local, afectación confinada al esófago (30%), o con enfermedad locoregional, si se extiende también a los ganglios linfáticos regionales (30%). (*Rustgi y El-Serag 2014*) En ambos grupos de pacientes el objetivo terapéutico va a ser la curación de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico ha sido tradicionalmente la opción principal para ellos, y hoy en día sigue constituyendo una parte esencial en su tratamiento en las guías de la ESMO y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estadounidense. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*)

Es conocido que los pacientes que presentan una invasión local o locoregional potencialmente resecable tienen mejor pronóstico. Pese a que estudios recientes cuestionan el beneficio del tratamiento neoadyuvante en los pacientes con  $cT_2N_0$ , (*Markar y cols. 2016*) en general se considera que los pacientes con invasión de la pared esofágica ( $T_{2-3}$ ) o con presencia de adenopatías metastásicas ( $T_xN_+$ ) son candidatos a un tratamiento multimodal (tratamiento neoadyuvante quimio-radioterápico seguido de resección quirúrgica). (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*) La tasa de curación a largo plazo de los pacientes con esta afectación es aproximadamente del 20% si son tratados con cirugía exclusivamente. (*Sherman y cols. 2002*) La realización de una esofagectomía produce un gran impacto en la calidad de vida a corto y medio plazo. Se estima que la calidad de vida disminuye sensiblemente en las primeras 6 semanas tras la intervención, y se requieren entre 6 y 9 meses para la recuperación potencial del estado preoperatorio del paciente. (*Goldfarb y cols. 2010*) Además, un número considerable de supervivientes presentan problemas residuales (sobre todo digestivos y respiratorios) permanentes. En un estudio realizado en la Clínica Mayo, con un seguimiento medio de 5.3 años solamente el 13% de los pacientes permanecía completamente asintomático, un 15% presentaba síndrome de dumping, un 38% algún grado de disfagia y un 68% de reflujo. (*Headrick y cols. 2002*)

El cáncer de esófago cervical es una entidad diferente al cáncer de esófago torácico y abdominal en cuanto a su manejo, y su tratamiento difiere respecto de estos últimos. Por este motivo, en lo sucesivo sólo se hará referencia a aspectos referentes al tratamiento de los tumores de esófago tóraco-abdominal, excluyendo los de localización cervical.

---

## 6.2 - Tratamiento de los pacientes con cáncer de esófago superficial.

### 6.2.1 - Valoración clínico-terapéutica.

Este grupo lo forman aquellos cánceres que no producen invasión de la pared esofágica más allá de la capa submucosa (Tis y T1), y su incidencia está aumentando en los últimos años. Desde hace décadas, el tratamiento de elección del cáncer de esófago superficial ha sido el quirúrgico. La esofagectomía permite una prolongada supervivencia a largo plazo con una calidad de vida aceptable para los enfermos. *(Wang y cols. 2004)*

Los tratamientos endoscópicos han presentado un auge en la última década, y parecen una alternativa viable a la esofagectomía tradicional en el tratamiento del cáncer de esófago superficial. Los resultados publicados en los últimos años se han mostrado prometedores, con altas tasas de remisión, bajas recurrencias, y datos de supervivencia comparables a los de la resección quirúrgica. *(Wani y cols. 2014; Ell y cols. 2007)* Estos tratamientos presentan una mortalidad anecdótica y una tasa de complicaciones muy baja (1-8%). *(Pech y cols. 2008; Ell y cols. 2007)* Las técnicas más empleadas en la actualidad son la resección endoscópica mucosa (EMR) y la ablación por radiofrecuencia (RFA), mientras que otras modalidades como la disección submucosa endoscópica, crioterapia, electrocoagulación, coagulación con Argón, o la terapia fotodinámica son menos utilizadas. *(Barnes y Willingham 2015)* Una revisión reciente ha demostrado unas altas tasas de erradicación de la displasia con EMR (95%) y RFA (92%). *(Chadwick y cols. 2014)* Las técnicas endoscópicas actuales van a ser solamente efectivas en aquellos pacientes que presenten un riesgo muy bajo de afectación ganglionar tumoral. Los factores asociados con la invasión ganglionar son los tumores pobremente diferenciados, la presencia de invasión linfovascular y el tamaño >2cm. *(Leers y cols. 2011)*

El mayor problema a la hora de decidir el mejor tratamiento es realizar un correcto estadiaje de los pacientes. Como se ha referido previamente, la invasión submucosa es el mayor factor pronóstico en los cánceres superficiales de esófago, ya que contiene los tejidos linfáticos que permiten la diseminación de las células tumorales. Como se ha comentado previamente, la incidencia de metástasis ganglionar en tumores T1b puede llegar al 36.4% en carcinomas epidermoides y a 20.7% en adenocarcinomas. *(Stein y cols. 2005)*

### 6.2.2 - Recomendaciones para el tratamiento del cáncer superficial.

*Tumor con invasión de la submucosa (T1b):*

Esophagectomía con linfadenectomía estándar. *(Lordick y cols. 2016)*

---

*Displasia de alto grado y carcinoma intramucoso (T1a):*

La American College of Gastroenterology (ACG), la American Gastroenterological Association (AGA), la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) y la British Society of Gastroenterology (BSGE) recomiendan tratamiento endoscópico con combinación de ablación de la mucosa residual con Barrett.

*Displasia de bajo grado:*

A parte del seguimiento, las guías plantean la discusión de realizar una ablación de la zona. (ACG, AGA, ASGE) Un reciente estudio multicéntrico aleatorizado en 136 pacientes con displasia de bajo grado ha mostrado que una reducción del riesgo de progresión a displasia de alto grado o adenocarcinoma esofágico de un 26.5% a un 1.5% en pacientes tratados con RFA comparados con los que recibieron exclusivamente seguimiento. *(Phoa y cols. 2014)*

*Esófago de Barrett sin Displasia:*

El riesgo de progresión a adenocarcinoma es muy bajo (0.33%/año), *(Desai y cols. 2012)* por lo que se recomienda realizar seguimiento endoscópico. (ASGE, AGA)

**6.2.3 - Alternativas quirúrgicas a la esofagectomía convencional para el tratamiento del cáncer de esófago superficial. Esofagectomía con preservación vagal.**

La baja incidencia de metástasis ganglionares en tumores mucosos (T1a) hace que se pueda plantear una resección quirúrgica sin realizar linfadenectomía. La preservación vagal permite reducir el riesgo de síndrome de dumping postoperatorio y hace innecesarios gestos como la piloromiotomía o la piloroplastia. La supervivencia en pacientes con adenocarcinomas esofágicos intramucosos o con esófago de Barrett con displasia de alto grado, a los que se realizó esofagectomía con preservación vagal, es similar a la esofagectomía transhiatal, y las complicaciones postoperatorias (dumping, diarrea y pérdida de peso) inferiores. *(Peyre y cols. 2007)*

**6.3 - Tratamiento de los pacientes con cáncer localmente avanzado resecable de esófago torácico y abdominal: Tratamiento multidisciplinar.**

**6.3.1 - Tratamiento multidisciplinar del cáncer esófago localmente avanzado.**

*Indicaciones.*

Los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago cuyos tumores presentan invasión local de la pared esofágica (T<sub>2-3</sub>), infiltración de estructuras vecinas (T<sub>4</sub>) o ganglios linfáticos afectados (N+) tienen una supervivencia a los 5 años inferior al 20% al ser tratados con cirugía exclusivamente. *(Sherman y cols. 2002)* Este hecho ha propiciado que en las últimas décadas la búsqueda de nuevos tratamientos que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

---

En la actualidad, el tratamiento multidisciplinar, basado en el empleo de quimiorradioterapia neoadyuvante asociada a una esofagectomía con linfadenectomía, es el tratamiento de elección para el cáncer de esófago toracoabdominal localmente avanzado resecable. (*van Hagen y cols. 2012; Tepper y cols. 2008*) Las recomendaciones en función del cT en pacientes cN0 varían entre las guías europeas y americanas. En la de la ESMO, y pese a reconocer que el 50% los tumores cT2N0 tienen posteriormente pN+ (*Markar y cols. 2016*) no se especifica su recomendación, que sí aparece en la guía de la NCCN. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*)

El uso de quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de esófago, potencialmente permite reducir o eliminar el tumor, aumentando la tasa de resecciones R0 y disminuyendo la de recidivas precoces. Un meta-análisis mostró un aumento de supervivencia del 13% en pacientes tratados con quimio- o quimiorradioterapia preoperatoria, al compararlos con aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico exclusivamente. (*Gebbski y cols. 2007*). En 2002 se estableció que la dosis estándar de radiación era de 50'4 Gy para ser administrada concomitante a quimioterapia con 5-Fluorouracilo y Cisplatino en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de esófago. (*Minsky y cols. 2002*) Esta recomendación se mantiene hasta la actualidad.

#### *Evaluación preoperatoria de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.*

En los pacientes en los que se plantea realizar una intervención quirúrgica posterior al tratamiento quimio-radioterápico, es necesaria una valoración de la respuesta una vez finalizado el tratamiento neoadyuvante. La ausencia de respuesta al tratamiento con aparición de metástasis a distancia contraindica la resección posterior. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*) Estas situaciones plantean un gran reto en la selección de los candidatos que potencialmente se podrían beneficiar de la cirugía, dadas las limitaciones de las pruebas diagnósticas disponibles (Eco-endoscopia con toma de biopsias, PET y PET-TC) para determinar el grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante. (*Kwee 2010; Sarkaria y cols. 2009; Schneider y cols. 2008; Bruzzi y cols. 2007*) La ecoendoscopia no se considera suficientemente precisa para el estadiaje ganglionar tras neoadyuvancia al presentar unas cifras de sensibilidad del 69% y 52%, respectivamente. (*Sun y cols. 2015*)

#### *Esquemas de tratamiento multimodal del cáncer de esófago torácico y abdominal.*

El esquema multimodal más utilizado para el tratamiento del cáncer de esófago está basado en el estudio de Walsh y cols. (*1996*), que utilizaba una combinación de 5-fluorouracilo, cisplatino y radioterapia antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento del adenocarcinoma de esófago. En este estudio los pacientes sometidos a quimio-radioterapia preoperatoria y cirugía posterior presentaron un 25% de respuestas completas patológicas y una supervivencia mayor que los sometidos a cirugía exclusivamente. El protocolo empleado en el estudio fue el siguiente:

- 5-fluorouracilo (5-FU): 15 mg/kg/d IV en 16 horas los días 1-5 en las semanas 1ª y 6ª.
- Cisplatino (CDDP): 75 mg/m<sup>2</sup> IV en 8 horas el día 7 en las semanas 1ª y 6ª.
- Radioterapia concomitante: 2.67 Gy/d hasta 40 Gy en 3 semanas (iniciada con el primer ciclo de quimioterapia).
- Cirugía posterior a la neoadyuvancia.

Los fármacos quimioterapéuticos más empleados desde hace décadas son el 5-fluorouracilo y los derivados del platino, sobre todo el cisplatino. No obstante, para intentar mejorar la eficacia del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico nuevos fármacos, como el carboplatino y el paclitaxel, que fueron el protocolo empleado en el ensayo clínico CROSS, consiguiendo un 29% de respuestas completas. (*van Hagen et al. 2012*) Esta combinación de fármacos es la que se recomienda en las últimas guías de la ESMO y la NCCN. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*) Combinaciones de oxiplatino y capecitabina también han sido utilizadas como quimioterapia neoadyuvante (con radioterapia concomitante) con una tasas de respuestas completas patológicas del 16.7%. (*Wahba y cols. 2012*) Desafortunadamente, no existen estudios que comparen la efectividad de los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante como parte del tratamiento multimodal del cáncer de esófago.

Pese a que tradicionalmente se ha considerado las ocho semanas como el intervalo óptimo entre el fin de la neoadyuvancia y la intervención quirúrgica, ésta puede tener que ser demorada a causa del estado del paciente o por razones logísticas. En 2012 fue publicado un estudio que pone de manifiesto que una demora mayor no está asociada con la morbilidad perioperatoria, la respuesta patológica ni la supervivencia global. (*Kim y cols. 2012*)

#### *Utilidad de la quimioterapia adyuvante en el seno del tratamiento multidisciplinar:*

La utilización de quimioterapia postoperatoria parece beneficiar a pacientes tratados con cirugía de entrada que presenten T3, T4a o N+ tras el estudio anatomopatológico postquirúrgico. (*Adelstein y cols. 2009*) No obstante, el papel del tratamiento adyuvante en los pacientes sometidos a neoadyuvancia y cirugía no está establecido actualmente. En la reciente guía de la ESMO no se hace referencia al empleo de adyuvancia tras el tratamiento multidisciplinar, (*Lordick et al. 2016*) mientras que en la de la NCCN se indica que la evidencia es insuficiente para recomendar su uso. (*Jang y cols. 2015*)

#### **6.3.2 - Alternativas terapéuticas en tumores localmente avanzados resecables.**

El tratamiento exclusivo con quimiorradioterapia es la opción a considerar en primer lugar en pacientes con cáncer de esófago toracoabdominal con afectación localmente avanzada

---

resecable que rechacen el tratamiento quirúrgico, así como en aquellos en los que la intervención quirúrgica no sea factible por presencia de comorbilidades graves o un performance status (PS) bajo, y en los que ésta no sea posible por motivos técnicos. (Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015) Existen trabajos que han puesto de manifiesto los buenos resultados del tratamiento quimio-radioterápico exclusivo en pacientes con carcinomas epidermoides con invasión local o loco-regional, con supervivencias similares a las obtenidas con tratamiento quimio-radioterápico neoadyuvante seguido de cirugía, aunque con tasas superiores de recidiva local. (Stahl y cols. 2005; Bedenne y cols. 2007) Por este motivo, en los últimos años han surgido nuevas recomendaciones en el esquema terapéutico del carcinoma epidermoide esofágico. En un número creciente de centros, sobre todo asiáticos, si se presenta una respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, el paciente continúa recibiendo tratamiento quimioterapéutico y la esofagectomía no se realiza. (Bedenne y cols. 2007) No obstante, las recomendaciones actuales indican que la cirugía debe ser realizada en todos los pacientes que son candidatos a ella, tanto en adenocarcinomas como en carcinomas epidermoides. (Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015) Los problemas para la determinación de la respuesta tumoral tras la quimio-radioterapia son críticos para este abordaje terapéutico. En otro estudio se analizó una muestra de 284 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, con un 77% de respuestas clínicas completas pre-cirugía (endoscopia y biopsia negativa sin evidencia de enfermedad local ni a distancia tras realizar un PET). Sin embargo, sólo el 31% de estos pacientes presentó respuesta completa patológica tras la esofagectomía (especificidad del 29.8%). (Cheedella y cols. 2013)

#### **6.4 - Tratamiento del cáncer localmente avanzado irresecable o metastásico:**

Este grupo está formado por aquellos pacientes que presentan metástasis a distancia ( $M_1$ ), tumores  $T_{4b}$ , y los inoperables o que rechacen el tratamiento quirúrgico. Los tratamientos empleados en estos pacientes incluyen la radioterapia (asociada o no a quimioterapia), colocación de prótesis esofágicas y terapias fotodinámicas o con láser. (Lordick y cols. 2016) La combinación de braquiterapia y stent metálico autoexpandible es el tratamiento de elección de la disfagia que frecuentemente van a presentar estos pacientes. (Dai y cols. 2014)

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo sólo se logra en pocos pacientes, por lo que el objetivo principal de estos tratamientos va a ser la paliación de la enfermedad. La realización de una esofagectomía paliativa en estos pacientes está prácticamente contraindicada dada la baja expectativa de vida que presentan (2.8% a los 5 años en pacientes con tumores inicialmente irresecables, la radioquimioterapia podría reducir el tamaño tumoral y hacer que éste fuese considerado como resecable en la reevaluación. Algunos autores consideran la opción quirúrgica en aquellos pacientes con tumores T4 en los que se consiguen respuestas parciales o completas al tratamiento quimio-radioterápico primario. (Morita y cols. 2012) No obstante, no existen estudios que comparen las diferentes opciones terapéuticas (rescate quirúrgico o mantenimiento de tratamiento quimioterápico) en estos pacientes.

---

## 7 - CIRUGÍA. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS

La esofagectomía ha sido históricamente el tratamiento principal del cáncer de esófago. Las neoplasias de esófago torácico o abdominal requieren una esofagectomía total o subtotal por el alto riesgo de invasión submucosa oculta. La reconstrucción del tránsito se consigue mediante el empleo de plastias de sustitución esofágica, pudiendo éstas ser gástricas (las más utilizadas), ileales y cólicas. *(DeMeester 2006a; Orringer 2005)*

Gran parte de los pacientes con cáncer de esófago cervical se presentan en estadios avanzados de la enfermedad. Las intervenciones quirúrgicas en estos pacientes pueden incluir resecciones de porciones proximales de esófago y también de laringe, faringe o glándula tiroides. Los abordajes mínimamente invasivos objeto del estudio, sobre todo la cirugía laparoscopia, forman parte de su tratamiento con poca frecuencia. De este modo, el tratamiento los cánceres que afectan al esófago cervical no se detalla ni discute en el presente trabajo.

### 7.1 - Abordajes tradicionales para el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago tóraco-abdominal.

Estas técnicas implican la apertura de una laparotomía y/o una toracotomía para la exposición del campo quirúrgico en la intervención. A ellas puede añadirse la realización de una incisión cervical para la reconstrucción del tránsito digestivo.

Entre procedimientos más utilizados en países occidentales destacan la vía transtorácica *(Lewis 1946)* (toracotomía y laparotomía), la transhiatal *(Orringer y cols. 1999)* (laparotomía y cervicotomía) y la técnica a tres campos (laparotomía, toracotomía y cervicotomía). *(McKeown 1976)* Otras técnicas menos utilizadas incluyen abordajes por toracotomía izquierda o tóraco-laparotomía izquierda.

#### 7.1.1 - Esophagectomía transhiatal.

La técnica popularizada por Orringer incluye la realización de una laparotomía media asociada a una incisión cervical izquierda. *(Ellis y cols. 1983; Orringer y cols. 2007)* La disección del esófago torácico se realiza parcialmente a ciegas desde arriba (incisión cervical) y abajo (a través del hiato esofágico). La reconstrucción del tránsito suele realizarse mediante una esofagogastrostomía.

---

En la serie más extensa empleando esta técnica, la mortalidad postoperatoria fue del 4%, ocurrieron dehiscencias anastomóticas en el 13% de los pacientes y la supervivencia a cinco años fue del 23%. *(Orringer y cols. 2007)* Pese a que es una técnica muy empleada desde hace décadas, su mayor inconveniente es la imposibilidad de realizar una disección ganglionar torácica completa. Esto es debido a la ausencia de visualización de gran parte del esófago torácico durante su realización, inherente al procedimiento.

### **7.1.2 - Esofagectomía transtorácica (Ivor-Lewis).**

La técnica incluye la realización de una toracotomía derecha y una laparotomía, por lo tanto se emplean dos campos quirúrgicos. Permite la visualización completa del esófago torácico y la realización de una linfadenectomía torácica completa.

El inconveniente principal de la técnica es que al tratarse de una esofagectomía subtotal, puede presentar limitación del margen superior esofágico sano (que debe ser como mínimo de 5 cm). Por este motivo no es recomendable su utilización en tumores de esófago torácico alto craneales a la vena ácigos. Otro inconveniente es la localización intratorácica de la anastomosis, cuyas complicaciones, pese a tener menor incidencia que las ocurridas en localización cervical asocian mayor morbimortalidad. *(Hulscher y cols. 2001)*

El mejor abordaje quirúrgico (transhiatal o transtorácico) para lograr una mayor supervivencia a largo plazo tras una esofagectomía por cáncer de esófago continúa en discusión. En el único estudio aleatorizado con seguimiento a cinco años que compara las dos técnicas abiertas transhiatal o transtorácica para el tratamiento del cáncer de esófago, realizado por Omloo y cols *(2007)*, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global. Sin embargo, en el análisis por subgrupos sí se encontró una tendencia no significativa ( $p=0.33$ ) hacia una mayor supervivencia para los pacientes con neoplasias de esófago distal (tipo I) que fueron intervenidos mediante un abordaje transtorácico (51% vs. 37%).

Del trabajo cabe destacar que la incidencia de recidiva loco-regional en pacientes tratados con una esofagectomía transhiatal por tumor cardial (tipo II) con de 1 a 8 ganglios afectados fue solamente del 42%. En un estudio posterior sobre 868 pacientes de la SEER database, confería al abordaje transhiatal una ventaja sobre el transtorácico en la supervivencia temprana, sin diferencias a largo plazo entre los dos abordajes. *(Chang y cols. 2008)* En todo caso las diferencias entre los dos abordajes, de existir, serían escasas.

---

### **7.1.3 - Esofaguectomía a tres campos (McKeown).**

Esta técnica permite la combinación de una esofaguectomía transhiatal y transtorácica, es decir, una esofaguectomía total con linfadenectomía torácica completa. Se emplean por tanto tres campos quirúrgicos. (McKeown 1976) La localización de la anastomosis es cervical, al igual que en el abordaje transhiatal, por lo que presenta menor incidencia de reflujo biliar y menos problemas con el margen tumoral en tumores torácicos altos al compararlo con abordajes transtorácicos exclusivos. (Orringer y cols. 1999)

Las anastomosis cervicales parecen presentar mayor incidencia de dehiscencias y lesiones del nervio laríngeo recurrente. (Biere y cols. 2011; Chang y cols. 2008) No obstante, más del 98% de las dehiscencias de las anastomosis cervicales pueden ser tratadas con un drenaje en la cama del enfermo. (Orringer y cols. 1999)

## **7.2 - Esofaguectomía mínimamente invasiva (EMI) para el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago tóraco-abdominal.**

### **7.2.1 - Opciones técnicas.**

El abordaje quirúrgico mínimamente invasivo para el tratamiento del cáncer esofágico abarca varias opciones técnicas:

- La disección toracoscópica del esófago torácico y ganglios linfáticos mediastínicos y una laparoscopia para disecar el esófago abdominal, parte del estómago y sus ganglios linfáticos.
- La realización de una disección laparoscópica, de forma exclusiva o bien asociada a disección torácica por una toracotomía.
- Una disección torácica por toracoscopia que se asocie a una laparotomía.

Las técnicas consideradas EMI “puras” son aquellas que se realizan exclusivamente mediante procedimientos endoscópicos. En el presente estudio se incluyen únicamente los pacientes a los que se realizaron estas técnicas. Los pacientes incluidos recibieron esofaguectomías laparoscópicas exclusivas (técnica similar a la esofaguectomía transhiatal tradicional) y laparoscópico-toracoscópicas (similar a la esofaguectomía a tres campos tradicional).

---

Dado que el presente se basa en los resultados clínicos y oncológicos de estas técnicas, su descripción y aspectos más relevantes se detallan en el apartado “Material y Métodos”.

### **7.2.2 - Limitaciones y ventajas.**

La cirugía endoscópica ha revolucionado la cirugía moderna del abdomen y el tórax. Al margen de sus ventajas, existen importantes limitaciones técnicas, entre las que destaca la pérdida de la sensación de profundidad o de tridimensionalidad, la táctil, y la coordinación óculo-manual.

Otro inconveniente de la cirugía endoscópica es que los movimientos del instrumental que se observan a través de un monitor de dos dimensiones producen una sensación contraria a la que induce la intuición natural. Este hecho determina que el movimiento de los instrumentos deba realizarse en dirección contraria a dónde se quiere dirigir. Además, los instrumentos disponibles actualmente tienen restricciones en grados de movimiento respecto a la mano. *(Martínez-Pérez y cols. 2017)*

No obstante, pese a estas desventajas técnicas, la cirugía videoasistida hace accesibles zonas que anteriormente no se visualizaban o que precisaban grandes incisiones. Además permite la visualización del campo quirúrgico a todos los miembros que participan en la intervención. Este control tan refinado del campo permite una identificación de la anatomía muy definida, y la posibilidad de concentrar la imagen en un campo concreto, lo que lleva asociada una mejora en la precisión del acto quirúrgico.

### **7.2.3 - Aspectos en discusión en relación al uso de la EMI para tratar el cáncer de esófago.**

A la EMI se le atribuyen incisiones más pequeñas y menor pérdida sanguínea intraoperatoria, además, su seguridad ha sido establecida hace años. *(Mamidanna y cols. 2012)* El único estudio aleatorizado publicado hasta la actualidad concluye que este abordaje implica menores infecciones respiratorias postoperatorias, y menor estancia hospitalaria y de intensivos, al compararla con la esofagectomía tradicional para el tratamiento del cáncer de esófago. *(Biere y cols. 2012)* No obstante, los beneficios de la EMI sobre la morbilidad general y mortalidad a corto y largo plazo están aún por determinar.

Otro aspecto en el que las diferencias entre el abordaje tradicional y el mínimamente invasivo permanecen en discusión es la capacidad de realizar una disección ganglionar de forma satisfactoria. La diferente exposición del campo quirúrgico no permite a la EMI, según

---

algunos autores, linfadenectomías de similar extensión a las que permite una esofagectomía abierta. Sin embargo, recientemente se ha postulado que la disección ganglionar en EMI podría ser mejor que la realizada en los abordajes abiertos, debido a la mejor visualización del campo quirúrgico especialmente con el paciente en decúbito prono. (*Watanabe y cols. 2013; Dantoc y cols. 2012; Markar y cols. 2015*)

Son escasas las series publicadas hasta la actualidad que presenten resultados tras una EMI, y muy pocos con resultados a largo plazo. (*Berrisford y cols. 2008; Palanivelu y cols. 2006*) Así pues, la evidencia disponible en cuanto a sus diferencias con el abordaje abierto en complicaciones y supervivencia a largo plazo es muy escasa. (*Dantoc y cols. 2012*)

### **7.3 - Complicaciones de las resecciones esofágicas.**

#### **7.3.1 - Mortalidad. Influencia del volumen de esofagectomías/año.**

La tasa de mortalidad tras una esofagectomía se cifraba hasta hace pocos años en alrededor del 10%, pero varía en función de la bibliografía consultada. (*Bailey y cols. 2003; Connors y cols. 2007*) Los datos de mortalidad y morbilidad se extraen de publicaciones heterogéneas en cuanto a la consideración de cada variable. Una revisión reciente de Blencowe y cols. (*2012*) incluye 122 artículos sobre resultados tras esofagectomías objetivó hasta 10 definiciones diferentes de mortalidad postoperatoria, por lo que los datos de la literatura actual se han de interpretar con cautela. La mortalidad postoperatoria está sujeta también a una importante variabilidad entre países, según se recoge en distintos registros europeos (1.7-6.3% mortalidad hospitalaria; 1.9-5.3% mortalidad a 30 días). (*Message y cols. 2016; Dikken y cols. 2013*) En los centros en los que se realiza un elevado número de esofagectomías al año (generalmente más de 15-20) la tasa de complicaciones y la de mortalidad en el ingreso o en los primeros 30 días tras la intervención es inferior a la presentada en centros con menor volumen. (*Swisher y cols. 2000; Metzger y cols. 2004; Birkmeyer y cols. 2002; Markar y cols. 2012*)

Los mejores resultados de los centros con gran volumen de pacientes se podrían justificar por una mayor experiencia del equipo médico (cirujanos, anestesistas y intensivistas) y del resto del personal sanitario en el manejo de estos pacientes, y de la mayor disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos. En el estudio de Birkmeyer y cols. (*2002*), la mortalidad operatoria en centros con entre 2-4 esofagectomías/año fue del 18.9%, mucho mayor que la observada en centros con más de 19 esofagectomías/año, que fue del 8.1%. Los recientes resultados del estudio del grupo FREGAT mostraron una reducción del riesgo relativo de mortalidad postoperatoria del 70% al comparar centros con bajo (<20 casos/año) y muy alto volumen (>60 casos/año). (*Pasquer y cols. 2016*) Así pues, la recomendación actual es tratar a

---

estos pacientes en centros que reúnan un suficiente volumen de pacientes y con protocolos bien establecidos, programas de rehabilitación multimodal, y recursos para tratar eficazmente las complicaciones, a fin de mejorar la morbilidad, la supervivencia y la calidad de vida. (Low 2013; Pasquer y cols. 2016)

### **7.3.2 - Morbilidad en el postoperatorio inmediato.**

Las complicaciones postoperatorias influyen el pronóstico a corto y largo plazo tras una esofagectomía, y su desarrollo se ha relacionado con la mortalidad, (Blencowe y cols. 2012; Khuri y cols. 2005) la tasa de reingresos, (Kassin y cols. 2012) la estancia hospitalaria, (Rizk y cols. 2004; Hii y cols. 2013) la calidad de vida, (Derogar y cols. 2012; Scarpa y cols. 2013) la tasa de recidiva precoz, (Lagarde y cols. 2008; Lerut y cols. 2009) y la supervivencia. (Rizk y cols. 2004)

Sin embargo, los rangos de morbilidad global postoperatoria referidos en la literatura son muy amplios, y dependen en gran medida de la exhaustividad en la recogida de las complicaciones. Por ejemplo, en la revisión realizada por Blencowe y cols. (2012) se observó sólo el 5.1% de los estudios publicados categorizó la morbilidad en escalas graduales validadas, y que solamente le 63.3% de los trabajos definió alguna complicación. También se detectaron hasta 22 definiciones diferentes de dehiscencia anastomótica (leak) entre los 122 estudios analizados. Esta variabilidad, unida a la importancia crítica de estos eventos en el pronóstico de los pacientes ha llevado a la reciente propuesta de una estandarización de la recolección y clasificación de las complicaciones post-esofagectomía. (Low y cols. 2015)

La morbilidad global tras una esofagectomía tiene una frecuencia cercana al 50% en la literatura reciente, (Bailey y cols. 2003; Connors y cols. 2007) y cuando se realiza para el tratamiento del cáncer de esófago, las cifras oscilan entre el 20 y el 70% en las diferentes publicaciones. (Swisher y cols. 2000; Rutegård y cols. 2012) Entre los factores que se han relacionado con la mortalidad post-esofagectomía en otros estudios destacan la edad avanzada, la diabetes mellitus, la terapia neoadyuvante preoperatoria, el alcoholismo y la presencia de ascitis. (Bailey y cols. 2003) Las complicaciones postoperatorias más frecuentes tras una esofagectomía son las respiratorias, las cardíacas y las relacionadas con la anastomosis.

#### *Complicaciones respiratorias:*

Son las complicaciones más frecuentes que acontecen en el postoperatorio inmediato y constituyen entre el 20 y el 70% del total. (Schieman y cols. 2012; Bailey y cols. 2003) Las más frecuentes son la neumonía, la insuficiencia respiratoria y la necesidad prolongada de apoyo ventilatorio. (Bailey y cols. 2003; Atkins y cols. 2004) El desarrollo de estas complicaciones empeora el pronóstico de los pacientes y de hecho, la aparición de un proceso neumónico se ha relacionado con una tasa de mortalidad postoperatoria del 20%. (Atkins y cols. 2004)

---

En la revisión sistemática publicada por Markar y cols. (2015) se sugiere que la EMI que asocia toracoscopia en prono presenta mejores resultados en cuanto a reducción de complicaciones postoperatorias, hemorragia intraoperatoria, y disección ganglionar que la realizada por un abordaje en decúbito lateral.

#### *Dehiscencia anastomótica.*

Se debe a la reducción de la perfusión de la plastia, que en las de tipo gástrico puede llegar a suponer un descenso del 55% del flujo en el lugar de la anastomosis. (Boyle y cols. 1999) En cuanto a su incidencia, la descrita hasta la actualidad es variable, con cifras que van del 0 al 45%. (Schieman y cols. 2012; Atkins y cols. 2004; Hsu y cols. 2004; Orringer y cols. 2007)

Las recomendaciones realizadas por Orringer y cols. (1999) sobre la correcta movilización del estómago y confección de la plastia intentan obtener un fundus de buen estado para la anastomosis sin tensión, siendo éste un gesto operatorio vital que condiciona el pronóstico a largo plazo. El objetivo es minimizar la resección gástrica para mantener la vascularización submucosa, ascender la plastia de forma atraumática, y obtener 4-5 cm de estómago viable exteriorizado por la herida cervical.

Los factores relacionados con su aparición son la presencia de comorbilidades, la terapia neoadyuvante previa y la isquemia y/o tensión en la plastia. El tipo de plastia (gástrica o colónica) no parece influir en su aparición, (Briel y cols. 2004) no obstante, las anastomosis cervicales parecen presentar mayor incidencia de dehiscencias que las intratorácicas, (Biere y cols. 2011) aunque rara vez provocan sepsis.

El tratamiento endoscópico de las dehiscencias intratorácicas ha experimentado un auge en los últimos años, y parece ser una opción terapéutica en pacientes que la presentan. (Schaheen y cols. 2014) En un reciente estudio se observó que en el 88% de pacientes se resolvía la dehiscencia con la colocación de un stent metálico recubierto. (Licht y cols. 2016)

#### *Quilotórax.*

Para su diagnóstico se precisa un nivel de triglicéridos mayor de 110 mg/dl con presencia de quilomicrones en líquido pleural. El tratamiento se basa en la administración de nutrición parenteral y octeótrido, pero si la fuga es persistente o presenta un alto débito puede ser necesaria la embolización linfática selectiva o la reintervención con ligadura del conducto torácico. Este último procedimiento consigue resolver más del 95% de los casos, quedando la pleurodesis como opción para aquellos no subsidiarios de reintervención. (Paul y cols. 2009)

La linfangiografía a través de la cisterna de Pecket ha sido empleada recientemente para identificar y tratar el quilotórax. (Fig 1.7) En estudios recientes, la localización de la lesión del conducto torácico fue posible en un 64-86%, y se logró la resolución del quilotórax en un 56-86% de los pacientes. (Kawasaki y cols. 2013; Matsumoto y cols. 2009; Kos y cols. 2007)



Figura 1.7: Radiografías mostrando la embolización del conducto torácico por un quilotórax.

#### *Lesión del nervio recurrente.*

Esta complicación parece ser más frecuente tras la realización de una disección cervical, aunque es muy baja en las series con mayor tamaño muestral. (Biere y cols. 2011; Orringer y cols. 2007) Casi la mitad de los pacientes que presentan parálisis recurrential en el postoperatorio inmediato recuperan su función en los dos primeros años tras la cirugía. (Baba y cols. 1999) En los pacientes con síntomas severos puede ser necesaria una medialización permanente de la cuerda vocal afecta.

#### *Complicaciones cardiovasculares.*

La fibrilación auricular puede aparecer en el postoperatorio inmediato de hasta un 20% de los pacientes sometidos a una esofagectomía. Su aparición se relaciona con la aparición de otras complicaciones anastomóticas o respiratorias, y se asocia a una mayor mortalidad. El infarto agudo de miocardio y trombosis venosa profunda ocurren en un 1-3% de los pacientes tras una esofagectomía. (Blencowe y cols. 2012)

---

### 7.3.3 - Complicaciones del postoperatorio tardío.

La incidencia estimada de la estenosis de la anastomosis post-esofaguectomía oscila entre un 15-22%. *(Hsu y cols. 2004; Briel y cols. 2004)* Los factores relacionados con su aparición son la isquemia de la plastia, la dehiscencia anastomótica y el IMC del paciente. *(Briel y cols. 2004)* En un meta-análisis de 12 estudios randomizados publicado en 2013, se observó además que las anastomosis mecánicas producen más estenosis postoperatorias (Riesgo relativo (RR): 1.67, IC95%: 1.16–2.42, P = 0.006). *(Honda y cols. 2013)*

Esta complicación puede producir disfagia, odinofagia, regurgitaciones, aspiración pulmonar y malnutrición. Es más frecuente en pacientes con anastomosis cervicales realizadas empleando plastias gástricas, con enfermedades cardiovasculares de base y que han presentado una dehiscencia anastomótica en el postoperatorio. *(van Heijl y cols. 2010)* Menos de un 5% de los pacientes refieren disfagia severa tras una esofaguectomía, que suele deberse a una estenosis anastomótica. El tratamiento preferido es la dilatación endoscópica de la anastomosis, y aunque frecuentemente son necesarios varios procedimientos, es efectiva en más del 90% de los pacientes. *(Briel y cols. 2004)*

Entre un 18 y un 50% de los pacientes presentan alguna manifestación del síndrome de dumping tras una esofaguectomía. En un 1-5% de los pacientes estos síntomas pueden ser incapacitantes. *(Donington 2006)* La forma más frecuente (75%) es la forma precoz (inicio de los síntomas antes de los 30 minutos de la ingesta) que está producida por el rápido tránsito del quimo hiperosmolar desde el estómago al intestino delgado. Los síntomas gastrointestinales incluyen el dolor abdominal, la plenitud postprandial, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas vasomotores incluyen: hipoglucemia, sudoración profusa, palpitaciones y astenia, entre otros. Pese a variar entre sujetos, es frecuente la presencia simultánea de ambos tipos de síntomas en la forma precoz. Los pacientes con síndrome de dumping tardío, tienen síntomas de predominio vasomotor a las 2-3 horas de la ingesta.

La mayoría de los pacientes que presentan esta complicación, al igual que los que la padecen tras una gastrectomía, experimentan mejoría sintomática con el paso del tiempo. El tratamiento principal son las modificaciones dietéticas: ingestas frecuentes de escasas cantidades, evitar azúcares simples y aumentar la ingesta de fibra, carbohidratos complejos y proteínas. De persistir la sintomatología, se puede plantear el tratamiento farmacológico, que parece perder efectividad con el paso del tiempo, o el quirúrgico. *(Didden y cols. 2006)*

El retraso del vaciamiento gástrico ocurre en alrededor de la mitad de los pacientes a los que se realiza una esofaguectomía. *(Donington 2006)* La realización de una vagotomía troncular asociada a la compresión anatómica de la plastia en el tórax es la causante de los síntomas. La realización de una piloromiotomía o una piloroplastia pueden reducir el riesgo de

---

complicaciones respiratorias precoces derivadas del reflujo gástrico, pero implican una mayor incidencia de reflujo biliar y síndrome de dumping en el postoperatorio tardío. Estudios recientes plantean la inyección intra-pilórica de toxina botulínica como un método seguro y efectivo para su tratamiento, *(Martin y cols. 2009)* que por su carácter temporal evitaría las complicaciones tardías de una piloromiotomía o piloroplastia. Los síntomas de reflujo ácido aparecen en un porcentaje variable de los pacientes sometidos a una esofagectomía. La eliminación de los mecanismos anti-reflujo al confeccionar una plastia gástrica, y la pérdida de la motilidad del remanente esofágico por denervación parecen contribuir a su aparición. *(D'Juorno y cols. 2008)*

## 8 - RECIDIVA TUMORAL POST-ESOFAGUECTOMÍA

Se define recidiva a la reaparición de la enfermedad neoplásica a distancia, regional o local a partir de los seis meses de la intervención evidenciada en el estudio clínico, endoscópico o de imagen (TC, PET, ecografía o cintigrama óseo) y confirmado mediante PET, histopatología y/o citología. *(Smit y cols. 2010)*

Muchos estudios han tratado la recidiva tras la esofagectomía por carcinoma esofágico. Se ha objetivado que dos tercios de los pacientes que recidivan lo hacen durante el primer año, y casi la totalidad del resto antes del segundo año. *(Kato y cols. 2005; Law y cols. 1996)* La tasa de recurrencia descrita en la literatura para oscila entre el 27 y el 55%. *(Kato y cols. 2005; López-Sebastián y cols. 2013; Rodríguez-Camacho y cols. 2015)*

El patrón de recidiva distingue entre recidivas loco-regionales (recidivas locales y ganglios adyacentes concomitantemente), a distancia y mixtas (recidivas ganglionares y a distancia concomitantemente). *(Hiroyuki Kato y cols. 2005; Mariette y cols. 2003; Lee y cols. 2005)*

La prevalencia de los diferentes patrones de recurrencia es muy variable, y depende de las pruebas diagnósticas empleadas. En la revisión realizada por Kato y cols. las cifras de recidiva loco-regional varían entre el 22 y el 53%, las desarrolladas a distancia van del 22 al 75% y las mixtas de un 2 a un 50%. *(Kato y cols. 2005)*

## **II - JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



---

## 1 - JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad, los dos grandes grupos de técnicas para la resección quirúrgica de un tumor esofágico son la esofagectomía tradicional abierta y la esofagectomía mínimamente invasiva (EMI). A esta última se le presupone una reducción del trauma quirúrgico, lo que se traduciría en una menor morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria y tiempo de recuperación. *(Cuesta y cols. 2012)*

La evidencia existente sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a una EMI es escasa, y aún menor en la referente a los pacientes a los que se realiza una EMI tras tratamiento neoadyuvante. *(Mamidanna y cols. 2012)*

Los estudios publicados hasta el momento están basados en series que refieren sólo resultados del periodo perioperatorio o en la supervivencia a corto plazo. Es por ello, que se justifica nuestro estudio con un largo periodo de seguimiento



## 2 - HIPÓTESIS

La esofagectomía transhiatal laparoscópica y la esofagectomía tóraco-laparoscópica constituyen una alternativa con similar morbimortalidad postoperatoria frente a las resecciones convencionales abiertas para el tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico resecable. Estas técnicas mínimamente invasivas ofrecen una supervivencia a largo plazo comparable a las referidas en la literatura para la vía abierta.

---

## 3 - OBJETIVOS

### 3.1 - Objetivo principal.

Evaluar la morbimortalidad postoperatoria y la supervivencia a largo plazo de pacientes diagnosticados de cáncer de esófago a los que se les realizó una esofagectomía mínimamente invasiva; y su asociación con variables epidemiológicas, clínicas, histo-patológicas y terapéuticas.

### 3.2 - Objetivos específicos.

- Analizar las características demográficas, clínicas e histopatológicas de la serie de pacientes a estudio.
- Estudiar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante, y establecer el grado de correlación con la supervivencia.
- Determinar la prevalencia y tipo de las complicaciones desarrolladas en el perioperatorio nuestra serie; e identificar factores relacionados con su aparición.
- Evaluar qué factores epidemiológicos, clínicos histopatológicos y terapéuticos pueden estar relacionados con la aparición de recidiva tumoral y la supervivencia a largo plazo.
- Comparar los resultados de nuestro estudio con los de series recientes en las que se emplearon las diferentes técnicas quirúrgicas (convencionales abiertas y EMI) para el tratamiento del cáncer de esófago resecable.

### **III - MATERIAL Y MÉTODO**





---

## 1 - DISEÑO, ÁMBITO Y MUESTRA DEL ESTUDIO

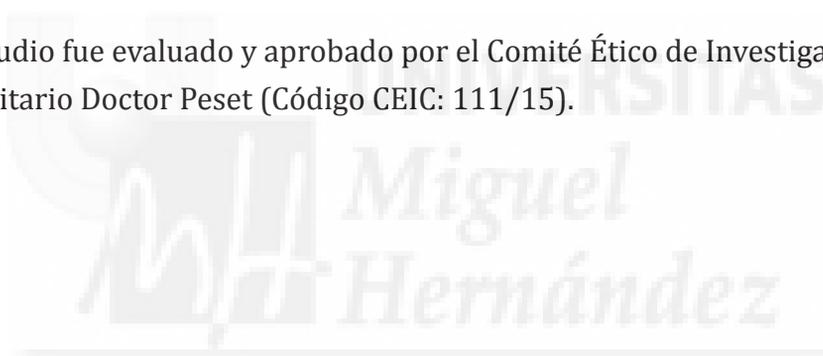
Estudio retrospectivo con muestreo consecutivo sobre los pacientes atendidos en la Unidad de Cirugía Esofagogástrica del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

En el trabajo se han incluido pacientes diagnosticados de carcinoma de esófago e intervenidos mediante técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre 2012.

Se han seguido las directrices de la Declaración de Helsinki de 1964 con la modificación de Seúl en 2008, y de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la International Conference on Harmonisation (ICH).

En el trabajo se respeta la Ley de Protección de Datos (LOPD, Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal).

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset (Código CEIC: 111/15).



---

## 2 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN

### *a) Histopatológicos.*

Confirmación anatomopatológica de cáncer de esófago, tipo adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, en la biopsia preoperatoria.

### *b) Localización tumoral.*

De 2002 a 2012 se incluyeron los carcinomas localizados en tercio inferior esofágico y en la UEG. A partir de 2007 se incluyeron también los de tercio medio de esófago torácico.

### *c) Resecabilidad.*

Tumores con afectación local o locorregional y con ausencia de metástasis a distancia y de infiltración de estructuras vecinas (exceptuando la invasión de pleura parietal, pericardio y diafragma). Así pues, se incluyen tumores cT1-4aNxM0 en el diagnóstico preoperatorio, que pertenecen a los Estadios I-IIIc del cáncer de esófago.

No se incluyen los tumores irresecables:

- Tumores T4b o M1 en estudio preoperatorio.
- Previsión preoperatoria de esofagectomía R2.
- Parálisis de cuerdas vocales (afectación nervio laríngeo recurrente).

### *d) Consentimiento.*

Firma del consentimiento informado aceptando la intervención. *(ANEXO 1)*

### 3 - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

#### a) Dependientes del tumor:

- Tumores 4b o M1 en el estudio preoperatorio
- Localización cervical.
- Localización en el tercio superior del esófago torácico, y en tercio medio hasta 2006 (inclusive).

#### b) Dependientes del paciente (Criterios de inoperabilidad).

- 1) Karnofsky < 60% o ECOG Performance status >3. (Tablas 3.1 y 3.2)

**Tabla 3.1: Escala de Karnofsky.**

100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.

**Tabla 3.2: ECOG Performance Status.**

<b>0</b>	Asintomático
<b>1</b>	Sintomas menores, ambulatorio
<b>2</b>	Sintomático, cama < 50% día
<b>3</b>	Sintomático, cama > 50% día
<b>4</b>	Encamado el 100% del día

2) Riesgo anestésico American Society of Anesthesiologists (ASA). (Tabla 3.3)

**Tabla 3.3: Riesgo anestésico ASA.**

<b>1</b>	Paciente sano normal
<b>2</b>	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante.
<b>3</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
<b>4</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
<b>5</b>	Enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

3) Presencia de comorbilidad importante:

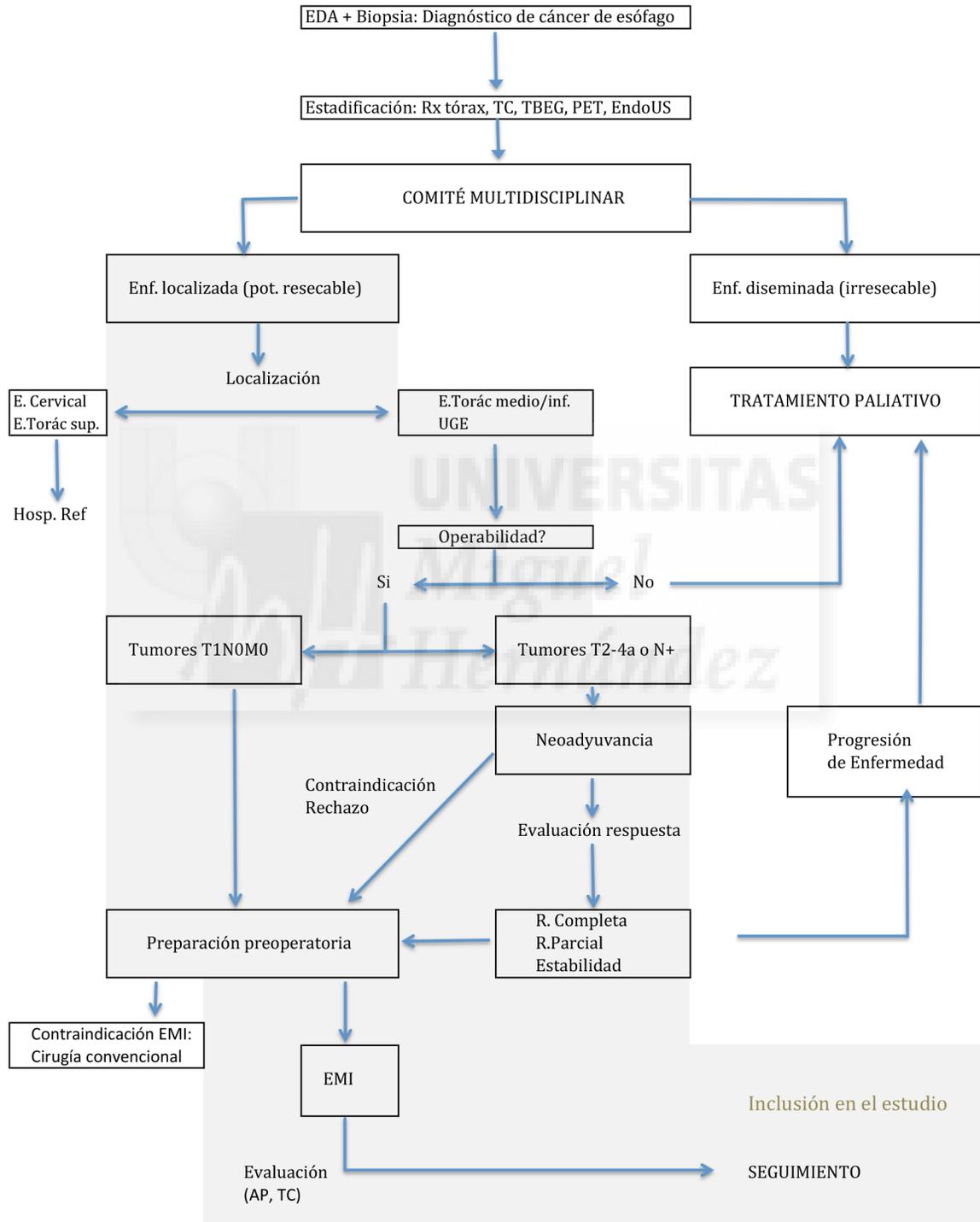
- Pérdida de peso superior al 20% en los últimos meses.
- Cirrosis hepática Child B-C y/o hipertensión portal.
- Insuficiencia cardíaca o angor inestable.
- Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMs) menor de 1000 ml.

*c) Dependientes de la técnica quirúrgica.*

Pacientes con antecedentes de peritonitis o intervenciones quirúrgicas previas sobre estómago y/o tórax.

## 4 - PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO

### 4.1 - Protocolo del estudio.



EMI: Esophagectomía Mínimamente Invasiva

Figura 3.1: Algoritmo de actuación en pacientes diagnosticados de cáncer de esófago.

---

Una vez el paciente fue diagnosticado de cáncer de esófago se realizó un estadiaje completo que incluía la realización de un TC toraco-abdomino-pélvico, un PET, una eco-endoscopia, y una analítica sanguínea con coagulación y marcadores tumorales (CEA, CA 19.9).

La actitud terapéutica se discutió en un comité oncológico multidisciplinar. Este comité está compuesto por especialistas en Medicina Digestiva, Cirugía Digestiva, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Anatomía patológica, Radiología, Nutrición, Anestesiología, Reanimación y Rehabilitación.

En líneas generales, la decisión terapéutica se basó en la operabilidad de los pacientes y en la localización, estadificación y reseabilidad tumoral. (Fig 3.1) No se realizó neoadyuvancia en los tumores cT1N0M0, es decir, en aquellos con afectación tumoral confinada a la mucosa y/o submucosa (estadíos Ia y Ib de la AJCC); en los que se procedió de inicio a la resección quirúrgica.

En el resto de pacientes con tumores reseables (estadíos Ib-IIIc de la AJCC) se realizó tratamiento quimio-radioterápico neoadyuvante, y posteriormente la cirugía (excepto en caso de detectarse progresión de enfermedad tras la neoadyuvancia).



## **4.2 - Tratamiento neoadyuvante.**

### **4.2.1 - Esquema terapéutico empleado.**

Quimioterapia: 3 ciclos cada 21 días del esquema Al-Sarraf: (Walsh y cols. 1996)

- Día 1: CDDP (cisplatino) 75 mg/m<sup>2</sup> IV.
- Días 2-5: 5-FU (5-fluorouracilo) : 1000 mg/m<sup>2</sup> IV

Radioterapia: 40-50 Gy, a partir del 2º ciclo de QT, durante 5 semanas.

---

#### **4.2.2 - Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia:**

- 3-4 semanas después de su finalización se solicitó:
  - TC o PET-TC.
  - Analítica con marcadores.
- La cirugía fue indicada en los casos con tumores que seguían siendo resecables independientemente del grado de respuesta radiológica.
- Los pacientes cuyos tumores progresaron fueron excluidos para la intervención quirúrgica.
- El periodo ventana tras neoadyuvancia para realizar la cirugía fue de 6 a 8 semanas.

#### **4.3 - Evaluación y preparación preoperatoria.**

Se inició en la visita a consultas externas y continúa hasta la inducción anestésica. Se esquematiza en los pasos siguientes:

- Analítica preoperatoria completa con parámetros de función hepática.
- Valoración preanestésica tras realización de radiografía de tórax y electrocardiograma, con solicitud de pruebas complementarias para valorar la operabilidad del paciente (eco-cardiografía, espirometría).
- Informar del diagnóstico al paciente y a sus familiares, del pronóstico del mismo, y de las complicaciones asociadas y derivadas de las diferentes opciones terapéuticas.
- Continuación de medidas para corregir las posibles deficiencias nutricionales.
- Valoración por Rehabilitación e inicio de fisioterapia respiratoria.
- Obtención de consentimiento informado para la realización de una EMI.

---

Ingreso (el día previo a la intervención).

- Reserva de tres concentrados de hematíes y de cama en la Unidad de Reanimación.
  
- Administración de:
  - Preparación colónica anterógrada por vía oral: Movicol® (polietilenglicol 100 g, sulfato de sodio anhidro 7.5 g, cloruro de sodio 2.7 g, cloruro potásico 1g, ácido ascórbico 4.7 g, ascorbato de sodio 5.9 g) disuelto en un litro de agua. Se administra un preparado cada uno de los dos días previos a la intervención quirúrgica.
  
  - Heparina de bajo peso molecular subcutánea a las 20.00 horas del día previo a la intervención:
    - Enoxaparina sódica (Clexane® Sol. iny. 40 mg/0.4 ml -> 4.000 UI).
  
    - 
    - Bemiparina sódica (Hibor® Sol. iny. 3.500 UI/0.2 ml).
  
  - Profilaxis antibiótica en inducción anestésica (se mantiene un mínimo de 48-72 horas):
    - Piperacilina-Tazobactam 4 g/IV/8 horas.
    - Fluconazol 400 mg/IV/24 horas.

---

## 5 - PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

### 5.1 - Esofagectomía transhiatal laparoscópica (ETHL). (2002-2012)

Fue empleada para el tratamiento quirúrgico de neoplasias de tercio inferior de esófago torácico y de la unión esofagogástrica.

#### 5.1.1 - Anestesia.

- Combinación de anestesia epidural y general.
- Hipotensión farmacológica inducida para disminuir el sangrado intraoperatorio.
- No precisa de intubación selectiva.

#### 5.1.2- Posición.

El paciente se coloca en posición de Lloyd Davies modificada. El cirujano se sitúa entre las piernas del paciente, el primer ayudante a su derecha y el segundo a su izquierda.

#### 5.1.3 - Puertos de acceso.

El neumoperitoneo se consigue a través de una aguja de Veress umbilical.

Se emplean 4 puertos de 11 mm y 1 de 5 mm, que se insertan por orden: *(Fig 3.2)*

- El primero a ciegas en hipocondrio izquierdo a nivel de la línea media clavicolar izquierda (mano derecha de cirujano).
- Posteriormente se colocan 3 de 11 mm, en localización subxifoidea (separador hepático - mano derecha del 2º ayudante), línea media a 10 cm de éste último (óptica - 1º ayudante) y vacío izquierdo (separador - mano izquierda de 2º ayudante).
- Puerto de 5 mm en hipocondrio derecho, a nivel de la línea media clavicolar (mano izquierda de cirujano).



*Figura 3.2: Representación esquemática de la disposición de los trócares en una esofagectomía transhiatal laparoscópica.*

#### **5.1.4 - Técnica quirúrgica.**

El procedimiento consta de cuatro fases bien diferenciadas, las tres primeras son realizadas mediante laparoscopia:

- Acceso y disección del hiato esofágico.
- Disección circunferencial esofágica.
- Movilización gástrica y disección ganglionar.
- Disección del esófago cervical y confección de la anastomosis esofagogástrica.

##### *a) Acceso y disección del hiato esofágico.*

Tras separar el lóbulo hepático izquierdo se secciona la porción avascular del epiplón menor hasta identificar el pilar diafragmático derecho. La tracción caudal del estómago tensa el peritoneo adyacente, que se incide sobre la parte medial del pilar.

La disección continúa de forma roma en sentido cefálico hasta la completa exposición del hiato, y finaliza con la exposición de las fibras musculares del pilar izquierdo. La cúpula diafragmática puede ser visualizada a través de la ventana retroesofágica creada. Durante la disección se identifica el nervio vago posterior y la pleura derecha, que son rechazados. (Fig 3.3)

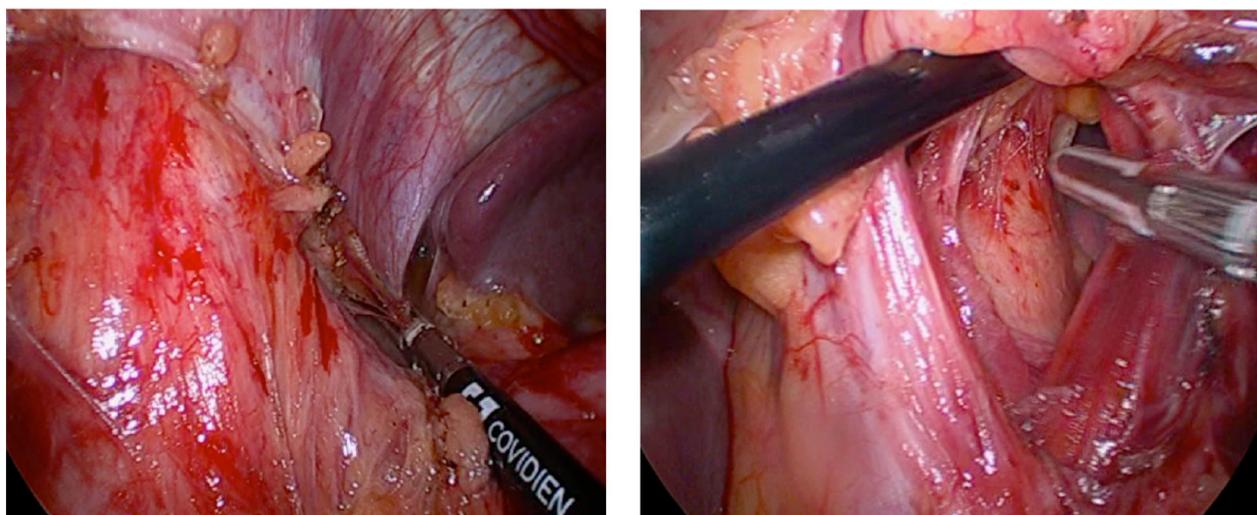


Figura 3.3: Acceso y disección del hiato esofágico

*b) Disección circunferencial esofágica.*

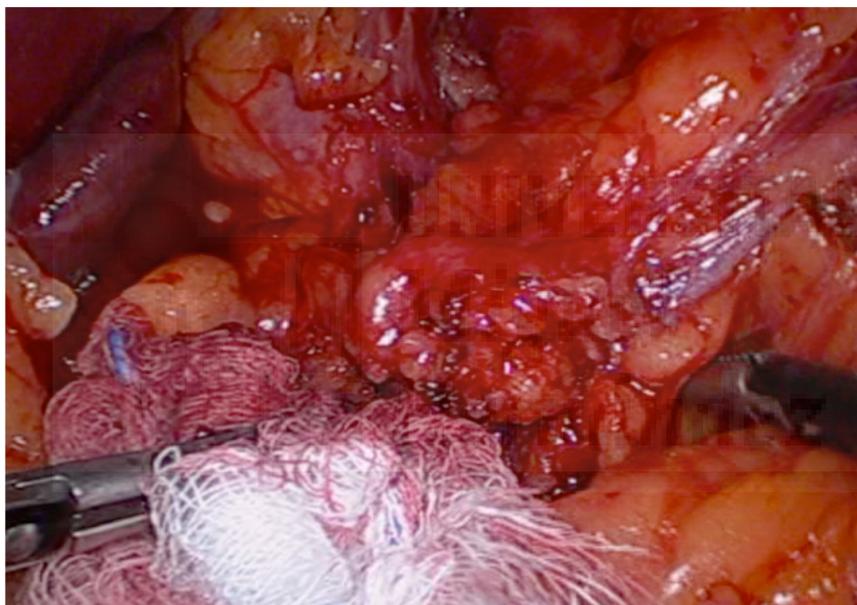
La tracción del estómago en sentido anterosuperior permite la disección del plano retroesofágico, separando esófago y tejido fibroadiposo de la aorta, por detrás del vago derecho. Las ramas directas aórticas se seccionan con Ligasure® y Ultracision®.

Posteriormente se realiza la disección lateral derecha en sentido craneal, respetando la pleura derecha. El límite es la vena pulmonar inferior derecha a nivel del cual se secciona el nervio vago posterior. La disección de la cara anterior esofágica transcurre por un plano avascular, separando esófago y pericardio mediante maniobras romas. La de la cara lateral izquierda continúa entre el nervio vago anterior y la pleura izquierda, incluyendo los ganglios paraesofágicos.

La disección finaliza por debajo de la vena pulmonar inferior izquierda, lugar en el que se secciona el vago izquierdo.

*c) Movilización gástrica y disección ganglionar gástrica (grupos ganglionares 1-9 y 11).*

La movilización completa del esófago antecede a la del estómago, ya que éste actúa como retractor y estabilizador esofágico durante su disección. Se secciona el epiplón mayor desde el píloro hasta el bazo, lateral al trayecto de los vasos gastroepiploicos, preservando la arteria y vena gastroepiploica derecha que irriga posteriormente la futura plastia gástrica. Al alcanzar la zona cercana al bazo, los vasos cortos se seccionan cerca del estómago para permitir la movilización medial fúndica. En algunos casos se moviliza el duodeno (maniobra de Kocher), lo que aporta un aumento de la longitud de la plastia de 2-3 cm . Tras disección de los ganglios adyacentes a la base del paquete vascular gástrico izquierdo, éste se secciona mediante endograpadora o tras colocación de endoclips . (Fig 3.4)



*Figura 3.4: Linfadenectomía del grupo ganglionar gástrico izquierdo.*

*d) Preparación y confección de la anastomosis esofagogástrica cervical.*

El cuello del paciente se rota hacia la derecha y se dispone en hiperextensión. Se realiza una incisión oblicua supraclavicular izquierda de 5-7 cm siguiendo el borde lateral del músculo esternocleidomastoideo. Se seccionan los músculos platisma y omohioideo para exponer la vena yugular interna. La disección separa el paquete yugulo-carotídeo y el lóbulo tiroideo izquierdo hasta que se identifica el esófago. Éste se separa de la fascia prevertebral (posterior) y de la pared posterior traqueal (anterior), evitando la lesión del nervio recurrente izquierdo.

---

Tras conseguir la movilización completa del esófago cervical, y realizando tracción mediante un tubo de polietileno, se realiza una disección periesofagica digital a ciegas en el mediastino superior. Se intenta permanecer en proximidad al esófago para evitar lesiones en tráquea membranosa, nervio recurrente y pleuras. El esófago cervical se secciona y el extremo distal se une a una cinta tractora, cuyo descenso y paso por el hiato se visualizan por laparoscopia.

La pieza quirúrgica es extraída por una laparotomía media de 8-10 cm. (Fig 3.5)



Figura 3.5: Laparotomía para extracción de pieza quirúrgica.

La plastia gástrica se confecciona grapando y seccionando la curvatura mayor, creando un tubo de 3 cm de ancho y separando la pieza quirúrgica. La plastia se sutura a la cinta tractora y asciende mediante suave tracción.

La anastomosis esofagogástrica cervical se confecciona sin tensión y con puntos sueltos de material reabsorbible, incluyendo las capas seromusculares del estómago y la totalidad de la pared de esófago. Antes de finalizar se introduce una sonda nasogástrica a través de la plastia. Por último, se procede a la colocación de drenajes aspirativos (Redón cervical y tubos torácicos en ambos hemitórax) y un Jackson-Pratt supramesocólico, y al cierre anatómico de las heridas quirúrgicas.

La plastia isoperistáltica de colon derecho fue la anastomosis alternativa empleada en pacientes con gastrectomías previas, extensas infiltraciones tumorales del estómago y dudas en la viabilidad de la anastomosis esofagogástrica.

---

## 5.2 - Esofaguectomía tóraco-laparoscópica (ETL). (2007-2012)

La toracoscopia antecede a la laparoscopia en el tratamiento de los tumores de tercio medio de esófago torácico. La técnica se iniciaba con un abordaje en decúbito lateral izquierdo (DLI) , que se empleó hasta el año 2010. Posteriormente los abordajes se realizan en decúbito prono (DP). A continuación se describen los aspectos más relevantes de ambas y sus diferencias.

### 5.2.1 - Anestesia.

- Combinación de epidural torácica y general.
- Intubación:
  - Decúbito lateral izquierdo: Precisa intubación selectiva
  - Decúbito prono: No precisa intubación selectiva.

### 5.2.2 - Posición.

El cirujano se posiciona a la derecha del paciente, centrado en el tórax, con el ayudante a su izquierda.

La posición del paciente difiere en función de la técnica empleada.

#### *Decúbito lateral izquierdo:*

Paciente en decúbito lateral izquierdo, con la parte derecha del cuerpo formando un ángulo de 60° con el plano horizontal, quedando el hombro y codo derechos flexionados por un rodillo situado bajo el tórax. La cadera y rodilla izquierda se flexionan ligeramente. Se coloca un apoyo en la espalda y se sujeta al paciente con cintas adhesivas en cadera y hombros.

*(Fig. 3.6)*



*Figura 3.6: Posición del paciente en decúbito lateral izquierdo.*

*Decúbito prono:*

Paciente en decúbito prono apoyando cabeza, tórax y pelvis, manteniendo el abdomen libre para la mecánica respiratoria. Los brazos en un soporte que mantiene hombro y codo flexionados en el plano horizontal clavicular, esto mantiene la necesaria abducción de la escápula. (Fig. 3.7)



*Figura 3.7: Posición del paciente en decúbito prono.*

### 5.2.3- Puertos de acceso.

#### *Decúbito lateral izquierdo:*

Se utilizan 4 de 11 mm. (configuración final en diamante)

- Adyacente a la punta de la escápula, en el 6<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> espacio intercostal (óptica).
- En el 8<sup>o</sup>-9<sup>o</sup> espacio intercostal en la línea posterior axilar (mano derecha del cirujano).
- En el 2<sup>o</sup> espacio intercostal en la línea anterior axilar (mano izquierda del cirujano).
- En el 5<sup>o</sup> espacio intercostal en la línea media clavicular (retractor pulmonar).

#### *Decúbito prono:*

Se utilizan 3 de 11 mm: (Fig 3.8)

- En la punta de la escápula tras disección roma hasta abrir la pleura (óptica 30 grados).
- En el 4<sup>o</sup> espacio intercostal línea clavicular posterior (mano derecha cirujano).
- En el 8<sup>o</sup> espacio intercostal línea clavicular posterior (mano izquierda cirujano).

Los trócares del tiempo abdominal se disponen como en el abordaje transhiatal.

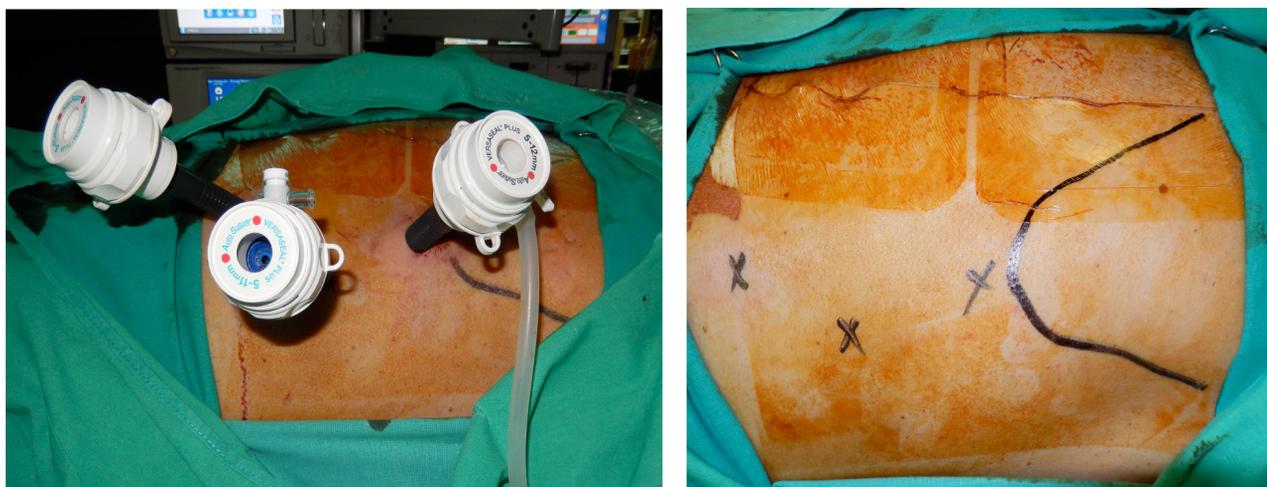


Figura 3.8: Disposición esquemática de los trócares en el tiempo toracoscópico.

#### 5.2.4 - Técnica quirúrgica.

En esta intervención la disección se iniciaba por toracoscopia. Una vez finalizada ésta se inicia del tiempo laparoscópico, y el transcurso de la intervención apenas difiere del de una esofagectomía realizada por abordaje transhiatal laparoscópico. Los pasos descritos en su apartado deben realizarse a continuación de la toracoscopia en el abordaje tóraco-laparoscópico, con la excepción de la disección circunferencial del esófago torácico, dado que ésta ha sido completada en el tiempo anterior.

La disección se divide en dos regiones separadas por la vena ácigos.

##### a) Disección esofágica infra-ácigos:

La disección pretende crear un plano de disección entre aorta y pericardio, mediante la apertura de un flap pleural entre la vena ácigos y el pulmón derecho. En el abordaje en DLI, se empieza por la disección anterior (esofago-pericárdica), mientras que en el abordaje en DP se inicia por la posterior (aorto-esofágica).

La disección posterior se inicia en el plano inferior de la aorta y transcurre por el plano entre el nervio vago posterior y la arteria. La tracción posterior del esófago permite reseca los ganglios periesofagicos de la zona, controlando las ramas directas de la aorta. (Fig 3.9)

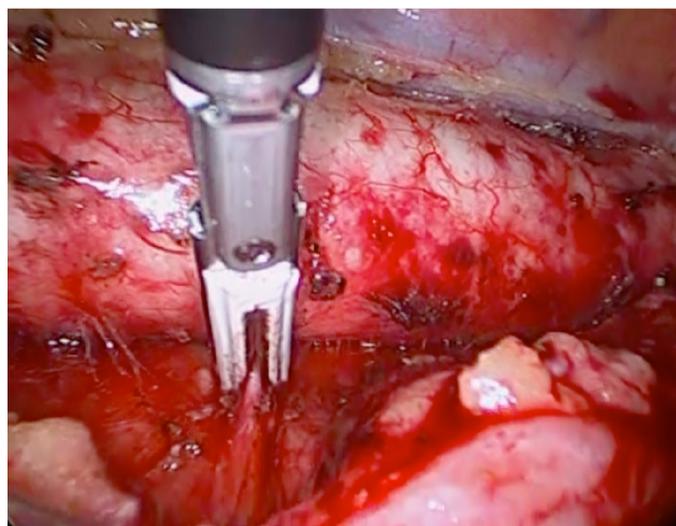


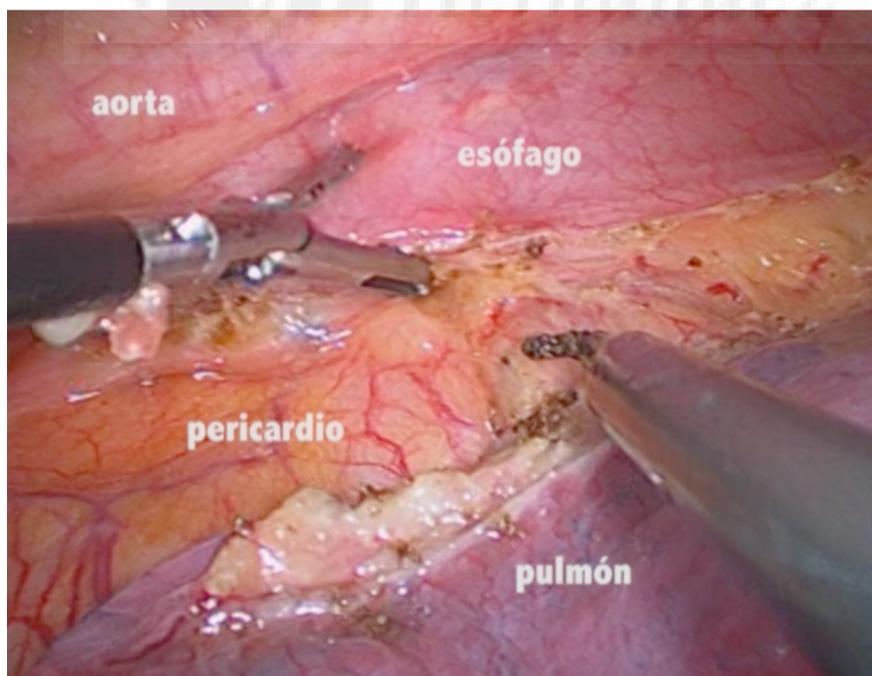
Figura 3.9: Hemostasia de rama directa de la aorta.

La disección anterior se inicia con la apertura del espacio pericardico-esofágico. La disección, paralela al esófago, sigue un trayecto entre el nervio vago anterior y el pericardio, resecando los ganglios de la zona. Mediante tracción lateral se visualizan y resecan los ganglios hiliares derechos y subcarinales, y la disección continúa medialmente hasta visualizar la pleura izquierda.

Una vez finalizado lo anterior, una tracción suave para no lesionar la vena pulmonar inferior izquierda permite exponer y resecar los ganglios hiliares izquierdos. El conducto torácico es identificado obligatoriamente, pero no clipado a no ser que impidiese una óptima disección o sea lesionado durante la misma.

El hiato esofágico es el límite caudal de la disección y el límite craneal es el cayado de la vena álgos, al final de la disección las siguientes estructuras deben ser visualizadas libres de tejido fibroadiposo: *(Fig 3.10)*

- Posterior: Aorta y arco aórtico.
- Medial: Pericardio y pleura izquierda.
- Lateral: Vena álgos.

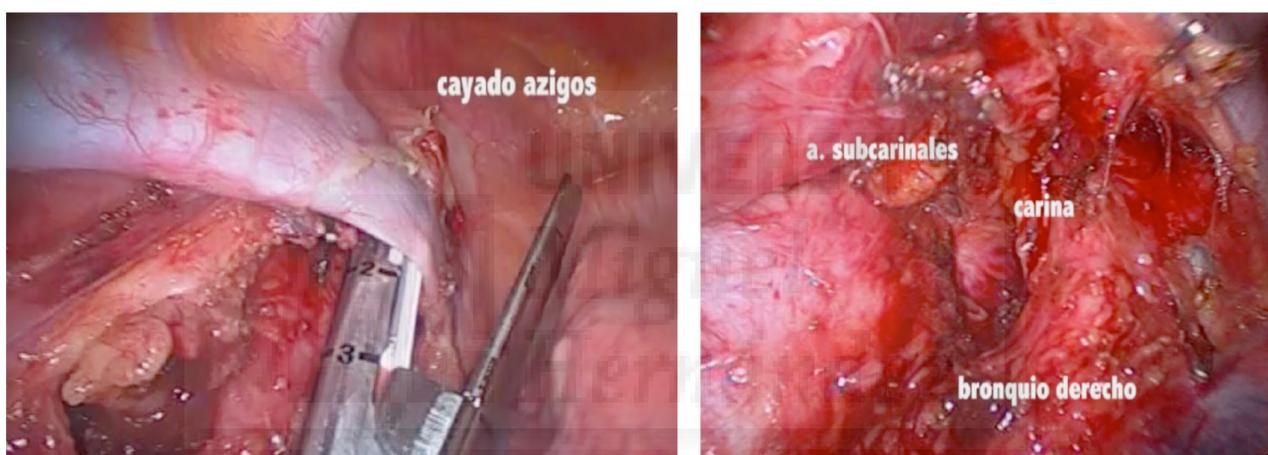


*Figura 3.10: Apertura de espacio pericardico-esofágico.*

*b) Disección esofágica supra-ácigos.*

Se incide la pleura lateral al esófago, y se continua por su plano posterior resecaando el tejido linfograso que separa el esófago de los cuerpos vertebrales. Se secciona la vena ácigos y los nervios vagos lo que permite la visualización de la arteria bronquial derecha.

La comunicación entre los planos de disección supra-infraácigos mejora la tracción y permite la disección anterior del esófago supra-ácigos. El desplazamiento lateral del esófago abre el acceso al bronquio izquierdo y la tráquea, permitiendo resecaar los ganglios peri-traqueales. La disección prosigue cranealmente hasta la raíz del cuello, disecando los ganglios recurrentes derechos e izquierdos y respetando ambos nervios recurrentes. (Fig 3.11)



*Figura 3.11: Sección vena ácigos (izquierda), disección ganglios subcarinales (derecha).*

Con este último gesto finaliza la movilización del esófago torácico por abordaje toracoscópico. La colocación de drenajes y el resto de la intervención continúa de forma similar a la esofagectomía transhiatal, tras colocar al paciente en posición de Lloyd Davies modificada. La disección circunferencial laparoscópica de la entrada del hiato esofágico permitirá la movilización completa del esófago toracoabdominal.

---

### 5.3 - Cuidados y tratamiento postoperatorio.

#### 5.3.1 - Durante el ingreso en URPA.

Tras la intervención el paciente ingresó en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica (URPA) al menos 24 horas, habitualmente se realizaba:

- Radiografía de tórax portátil tras ingresar (como mínimo se repetía previo al alta).
- Extubación temprana (el primer día si era posible).
- Mantenimiento de antibioterapia (Piperacilina-Tazobactam + Fluconazol) tres días.
- Analgesia epidural, que se retiraba tras el alta de Reanimación, e intravenosa.
- Clapping, espiración forzada (Spiroflow®).
- Restricción de fluidos IV y apoyo respiratorio con gafas de alto flujo.

#### 5.3.2 - En la sala de Cirugía.

Posteriormente era trasladado a la Sala de Cirugía, donde se continúan los cuidados hasta el alta hospitalaria.

- Test de azul de metileno por vía oral el 3-4º día para detectar fugas anastomóticas.
- Retirada drenajes:
  - Abdominal: Si el débito era inferior a 100 ml dos días consecutivos.
  - Cervical: Si el test de azul de metileno era negativo.
  - Torácicos: Si presentaban débito inferior a 200 ml al día de aspecto seroso. Estos eran pinzados y retirados tras una radiografía de tórax a las 24 horas.
- Nutrición:
  - Nutrición parenteral desde su ingreso en URPA.
  - Tras la negatividad del test del azul de metileno se inicia tolerancia oral a líquidos. Si la tolerancia era satisfactoria iniciaba dieta semiblanda entre el 5º-7º día.

---

### **5.3.3 - Tras el alta hospitalaria.**

Se realizó un seguimiento periódico de forma conjunta por los Servicios de Cirugía General y Oncología Médica para reforzar la confianza del paciente y resolver sus dudas tras la intervención, mantener un adecuado estado nutricional, dar respuesta a las potenciales complicaciones que se presentaran durante el seguimiento, y diagnosticar precozmente una eventual recidiva, que permitía un adecuado manejo terapéutico.

El seguimiento fue clínico y analítico. Se solicitaron TC cada 6 meses el primer año y posteriormente de forma anual hasta el quinto año, si el paciente permanecía libre de enfermedad. La endoscopia digestiva alta (EDA) se realizó por indicación clínica, derivada de la semiología del paciente.

Tras una primera visita a los 15 días del alta, la periodicidad de las visitas postoperatorias fue:

- Cada 3 meses el primer y segundo año.
- Cada 6 meses entre el tercer y quinto año.
- Anual a partir del quinto año hasta el décimo año.

La quimioterapia adyuvante no fue empleada en ninguno de los pacientes del estudio.

## 6 - VARIABLES DEL ESTUDIO

### 6.1 - Variables independientes.

#### 6.1.1- Antecedentes del paciente y del proceso nosológico.

- Edad (años), Peso (kg), Talla (cm), IMC (kg/m<sup>2</sup>).
- Antecedentes médicos, quirúrgicos y familiares.
- Score de comorbilidad de Charlson. (*Charlson y cols. 1987; 1994; Tabla 3.4*)
- Hábitos tóxicos (tabáquico y enólico).
- Tiempo desde presentación de los síntomas al diagnóstico endoscópico (meses).
- Sintomatología presentada al diagnóstico:
  - Disfagia, odinofagia, pérdida de peso, síndrome constitucional, HDA.
  - Sintomatología respiratoria o fonatoria, pirosis, vómitos.

Tabla 3.4: Charlson score ajustado por edad.

Puntuación	Condición
1	Infarto de miocardio (historia, no sólo cambios electrocardiográficos) Insuficiencia cardiaca congestiva Patología vascular periférica (incluye aneurismas aórticos >6cm) Patología cerebrovascular: ACV con repercusión leve o AIT. Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad péptica ulcerosa Hepatopatía leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica) Diabetes sin afectación organo-específica (excluye a los tratados con dieta)
2	Hemiplegia Enfermedad renal crónica moderada o severa Diabetes con afectación organo-específica (retinopatía, neuropatía, nefropatía) Tumor sin metástasis (excluido si >5 años del diagnóstico) Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3	Hepatopatía moderada o severa
6	Tumor sólido metastásico SIDA (no sólo VIH +)

Para cada década >40 años de edad se añade 1 punto a la puntuación anterior

ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

---

### **6.1.2 - Biopsia diagnóstica.**

- Tipo tumoral (adenocarcinoma/epidermoide).
- Grado de diferenciación (I/II/III).

### **6.1.3 - Resultados de endoscopia y pruebas de imagen.**

#### *Endoscopia:*

- Localización (distancia en cm a arcada dentaria)
- Tamaño (en cm) y descripción macroscópica (ulcerado/estenosante).

#### *Tránsito esofagogástrico baritado:*

- Localización (esófago torácico medio/inferior/UEG).

#### *TAC:*

- Invasión de estructuras vecinas.
- Presencia y valoración de metástasis ganglionares (>1cm) y a distancia.
- cTNM.

### **6.1.4 - Tratamiento neoadyuvante.**

- Quimioterapia neoadyuvante (número de ciclos).
- Radioterapia neoadyuvante (dosis total en Gy).
- Respuesta radiológica al tratamiento (ausencia/parcial/completa).
- Toxicidad/Intolerancia al tratamiento (hematológica/no hematológica).
- Tratamiento completo o incompleto.

### **6.1.5 - Analítica sanguínea preoperatoria.**

- Hemoglobina (g/dL).
- Proteínas totales (g/dL), albúmina (g/dL).
- Marcadores tumorales (CEA, CA19,9).
- Bioquímica hepática.

---

### **6.1.6 - Tratamiento quirúrgico.**

- Fecha de la intervención.
- Riesgo anestésico ASA y tiempo anestésico hasta el fin de la cirugía (min).
- Técnica quirúrgica empleada:
  - o Esofaguectomía transhiatal laparoscópica/tóraco-laparoscópica.
- Radicalidad de la resección: R0, R1, R2.
- Tipo de plastia (gástrica/cólica).
- Localización de la anastomosis (cervical/mediastínica).
- Colocación de drenajes (cervical/torácico/abdominal).
- Profilaxis antibiótica realizada.

### **6.1.7 - Estudio anatomopatológico definitivo.**

- Tipo tumoral (adenocarcinoma/epidermoide).
- Grado de diferenciación (I-bien/II-moderado/III-poco).
- pTNM.
- Localización (esófago torácico medio/inferior/UEG).

## **6.2 - Variables dependientes.**

### **6.2.1 - Estudio anatomopatológico definitivo.**

- ypTNM.
- Márgenes de resección (libres/afectados).
- Número de ganglios analizados y metastásicos.
- Grado de respuesta tumoral a neoadyuvancia:

El grado de respuesta a neoadyuvancia se ha estratificado según dos clasificaciones, la propuesta por Becker para el cáncer gástrico y otra que se basa en la anterior, pero que agrupa los grados 2 y 3 de ésta. (Tabla 3.5) Con esta última se agrupan 2 grados que no tienen influencia en el pronóstico y se intenta reducir los sesgos producidos por una incorrecta clasificación entre regresiones mayores y menores al 50% en una revisión retrospectiva.

**Tabla 3.5: Clasificaciones del grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia**

Clasificación de Becker		Clasificación empleada el estudio	
Grado	Descripción	Grado	Descripción
1a	Ausencia de tumor residual.	1	Ausencia de tumor residual.
1b	Menos del 10% de tumor residual.	2	Menos del 10% de tumor residual.
2	Entre el 10-50% de tumor residual.	3	Más del 10% de tumor residual.
3	Más del 50% de tumor residual.		

### 6.2.2- Complicaciones intraoperatorias.

- Transfusión de concentrados de hematíes intraoperatoria y postoperatoria.
- Hemorragia.
- Laceración tráqueo-bronquial.
- Hipotensión, arritmia.

### 6.2.3 - Evolución postoperatoria.

- Extubación.
- Inicio de tolerancia oral.
- Retirada de drenajes.
- Reintervención y motivo de la misma.
- Alta de Unidad de Reanimación (días).
- Alta hospitalaria (días).

## 6.2.4 - Complicaciones postoperatorias.

Con el fin de ser lo más uniforme posible en su recogida y en la evaluación de su gravedad, se ha seguido la clasificación de Dindo-Clavien. (*Dindo y cols. 2004; Tabla 3.6*) Además, para la comparación con los resultados de morbilidad postoperatoria del estudio se han empleado las variables de las series de esofagectomías con un tamaño muestral mayor a 100 pacientes de los últimos 8 años.

Tabla 3.6: Clasificación de Dindo-Clavien.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, endoscópico, radiológico o quirúrgico. Los tratamientos permitidos son: antieméticos, diuréticos, electrolitos o fisioterapia. Este grado incluye las infecciones de herida abiertas en la cama del enfermo.
II	Requiere tratamiento farmacológico no especificado en el grado I. Se incluyen las transfusiones de hemoderivados y nutrición parenteral.
III	Requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o por radiología intervencionista.  <b>IIIa:</b> Intervención sin anestesia general.  <b>IIIb:</b> Intervención con anestesia general.
IV	Complicaciones que implican compromiso vital (manejo en unidad de cuidados intensivos).  <b>IVa:</b> Disfunción de un órgano (incluye diálisis)  <b>IVb:</b> Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente

### 6.2.4.1 - Complicaciones precoces (30 días).

#### Complicaciones respiratorias:

- Atelectasia.
- Derrame pleural.
- Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA).

- 
- Fístula traqueobronquial.
  - Neumotórax.
  - Aspiración.

El derrame pleural y el neumotórax, al ser inherentes al procedimiento, se consideraron complicaciones si sobrevinieron tras la retirada del drenaje torácico. La atelectasia se incluyó si se confirmaba mediante radiografía simple de tórax. La presencia de complicaciones precoces *per se* constituye otra variable a estudio.

*Resto de complicaciones:*

- Anastomóticas:
  - o Tipo de complicación
  - o Aparición y manejo.
- Insuficiencia cardíaca y hepática.
- Infarto agudo de miocardio .
- Quilotórax.
- Parálisis recurrencial (transitoria/permanente).
- Fístula intestinal.
- Íleo paralítico.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Otras (seroma/infección herida, , infección urinaria, catéter...)

*6.2.4.2 - Complicaciones tardías.*

Son las que se presentan tras el alta hospitalaria y/o los primeros 30 días postoperatorios.

- Estenosis anastomótica y requerimientos de dilatación.
- Mal vaciamiento de la plastia.
- Síndrome de Dumping precoz.
- Esofagitis por reflujo.

---

### **6.2.5 - Mortalidad.**

- Postoperatoria a 30 días, y entre los 30 y los 90 días.
- Seguimiento total (meses).
- Pérdida de seguimiento y motivo.
- Fecha y causa de exitus.

### **6.2.6 - Recidiva.**

- Localización de la recurrencia (locorregional/a distancia/mixta).
- Tiempo de aparición de la recurrencia desde la cirugía.
- Realización de tratamiento post-recidiva y tipo.

### **6.2.7 - Supervivencia.**

- Supervivencia libre de enfermedad (meses).
- Supervivencia global a 1, 2, 3 y 5 años.

---

## 7 - PLAN DE TRABAJO

La mayoría de los datos del estudio se han obtenido de la base de datos prospectiva de pacientes de la Unidad, enmarcada en el protocolo de actuación sobre los pacientes. Datos adicionales, que no fueron recogidos durante el seguimiento, o que presentaban variaciones en consideración o clasificación durante el tiempo del estudio requirieron la revisión de las historias clínicas. Éstas se presentaban en dos formatos:

- Informático: A ellas se tuvo acceso mediante el programa ORION CLINIC® (que gestiona la información clínica del Hospital Universitario Doctor Peset)
- Tradicional: Previa solicitud al Servicio de Documentación del hospital.

Todos los datos se recogieron conjuntamente de forma manuscrita en la hoja de recogida de datos (*ANEXO 2*), para posteriormente ser introducidos en el programa estadístico SPSS® 20, del que se extraen los resultados.

---

## 8 - ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizaron los estadísticos descriptivos de las variables obteniendo:
  - Tablas de frecuencias para las variables discretas.
  - Medidas de centralización y dispersión para las variables continuas (media, mediana, moda, rango intercuartílico).
  
- Para la comparación de los resultados de morbilidad postoperatoria y supervivencia a largo plazo con otras series se obtuvieron intervalos de confianza del 95% (calculados en variables discretas empleando el test de Wilson, y a partir de la estimación y el error estándar en datos actuariales). La situación más desfavorable fue contrastada con el rango objetivado en la literatura actual.
  
- Para realizar comparaciones entre dos variables se emplearon test estadísticos de Chi-cuadrado, la T-Student y el análisis de varianza. Se analizaron diferencias entre distribución de frecuencias mediante las pruebas de chi cuadrado y el test exacto de Fisher
  
- Se estudiaron variables cualitativas y cuantitativas mediante T-Student si la variable cualitativa era dicotómica, o empleando ANOVA o Kruskal-Wallis si adoptaba más de dos variables.
  
- Para variables que no presentaban una distribución normal, o con una muestra escasa, se emplearon test no paramétricos.
  
- Para el análisis multivariante se realizaron regresiones logísticas binarias por pasos, hacia atrás. Se emplean Odds Ratio como medidas de asociación.
  
- Para el análisis de la supervivencia se utilizaron la supervivencia actuarial y las curvas de Kaplan-Meyer, para la comparación de las curvas estratificadas de Mantel-Cox/Log-Rank test.
  
- La significación estadística se estableció mediante una  $p < 0,05$ .

## **IV - RESULTADOS**

*Miguel  
Hernández*



## 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La serie incluye 53 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago a los que se realizó una resección esofágica mínimamente invasiva con intención curativa, desde enero de 2002 a diciembre de 2012. (Fig 4.1) Consta de 48 hombres (90.6%) y 5 mujeres (9.4%). La mediana de edad fue de 60 años (rango 36-85 años). Entre los antecedentes destacan el hábito tabáquico en un 69.8% de los pacientes y el hábito enólico en el 37.7%. Nueve de los pacientes (17%) recibieron un procedimiento quirúrgico abdominal previo, 3 pacientes (5.7%) uno torácico. (Tabla 4.1)

Los procedimientos torácicos fueron una toracotomía derecha por una neumonitis, una fístula traqueal en la infancia y una bullectomía tras neumotórax de repetición. Las intervenciones abdominales previas a la esofagectomía fueron: apendicectomía (4), colecistectomía (2), funduplicatura tipo Nissen laparoscópica (2) y una vagotomía asociada a piloroplastia.

**Tabla 4.1: Variables demográficas.**

Edad (m-RIQ)	60 (49.5-68)	Antecedentes médicos	
Sexo		<i>Diabetes Mellitus</i>	9 (17%)
<i>Hombres</i>	48 (90.6%)	<i>HTA</i>	10 (18.9%)
<i>Mujeres</i>	5 (9.4%)	<i>Dislipidemia</i>	9 (17%)
Antecedentes personales		<i>ERGE y/o E.Barrett</i>	20 (37.7%)
IMC (cm/Kg <sup>2</sup> )	24.3 (16.4-30.8)	<i>Neumopatía crónica</i>	8 (15.1%)
<i>Hábito tabáquico</i>	37 (69.8%)	<i>Patología cardiovascular</i>	7 (13.2%)
<i>Hábito enólico</i>	20 (37.7%)	Charlson Score	4 (3-5)
Antecedentes quirúrgicos		Riesgo ASA	
<i>Abdominales</i>	9 (17%)	<i>ASA 2</i>	19 (35.8%)
<i>Torácicos</i>	3 (5.7%)	<i>ASA 3</i>	33 (62.3%)
		<i>ASA 4</i>	1 (1.9%)

*m-RIQ: Mediana-Rango intercuartil (25-75%)*

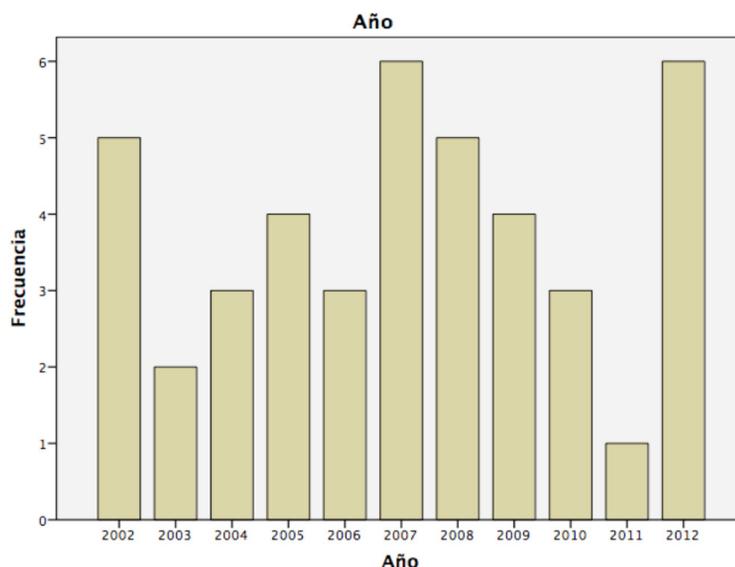


Figura 4.1: Distribución de los pacientes en función del año de intervención.

## 2 - PERIODO PREOPERATORIO.

Los resultados de las principales variables relacionadas con el diagnóstico preoperatorio se muestran en la [Tabla 4.2](#). La mediana del tiempo desde el debut sintomático al diagnóstico fue de 4 meses (0-12 meses), siendo los síntomas más frecuentes de presentación la disfagia (asociada o no a odinofagia), en un 84.9% de los pacientes. Otros síntomas frecuentes son la pérdida de peso mayor del 10% (47.2%), el síndrome constitucional (43.4%) y la epigastralgia (37.7%).

El adenocarcinoma fue el tipo tumoral más frecuente (64%), siendo los carcinomas epidermoides el 34%. Un 28.3% de los tumores eran estenosantes en la endoscopia diagnóstica, mientras que un 20.8% presentó ulceración. 4 (7.5%) casos presentaba invasión radiológica de estructuras vecinas al diagnóstico. Dos pacientes presentaban afectación pleural en el TC (T4a), y los otros dos sospecha de afectación aórtica y bronquial izda (T4b) y fueron sometidos a quimio-radioterapia neoadyuvante previa a la intervención quirúrgica. En la [Tabla 4.3](#) se detalla la distribución por estadíos. La localización tumoral más frecuente fue el esófago torácico inferior (43.4%) y la unión esofagogástrica (41.5%). Los tumores localizados en el esófago torácico medio constituyeron el 15.1% del total.

**Tabla 4.2: Variables de la enfermedad al diagnóstico.**

Meses hasta el diagnóstico (m-RIQ)	4 (3-5)		
Síntomas de Presentación	Localización		
<i>Disfagia/Odinofagia</i>	45 (84.9%)	<i>Torácico medio</i>	8 (15.1%)
<i>Pérdida de peso</i>	25 (47.2%)	<i>Torácico inferior</i>	23 (43.4%)
<i>Síndrome constitucional</i>	23 (43.4%)	<i>Unión esofagogástrica</i>	22 (41.5%)
<i>Epigastralgia</i>	20 (37.7%)	Hallazgos TC	
<i>Vómitos/Regurgitación</i>	9 (17%)	<i>Adenopatías patológicas</i>	25 (47.2%)
<i>Hemorragia Digestiva Alta</i>	4 (7.5%)	<i>Infiltración estructuras vecinas</i>	4 (7.5%)
Tipo tumoral	Estadío cT		
<i>Adenocarcinoma</i>	35 (64%)	$cT_1$	6 (11.3%)
<i>Carcinoma epidermoide</i>	18 (34%)	$cT_{2-3}$	43 (83.1%)
Grado de diferenciación		$cT_4$	4 (7.5%)
<i>G1</i>	14 (26.4%)	Hallazgos EDA	
<i>G2</i>	25 (47.2%)	<i>Estenosis</i>	15 (28.3%)
<i>G3</i>	14 (26.4%)	<i>Ulceración</i>	11 (20.8%)

m-RIQ: Mediana-Rango intercuartil (25-75%)

**Tabla 4.3: Estadificación cTNM previa al tratamiento.**

Estadío	n	%
T1N0M0	6	11.3
T2N0M0	4	7.5
T2N1M0	4	7.5
T3N0M0	16	30.1
T3N1M0	19	35.8
T4N0M0	4	7.6

### 3 - TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En nuestra serie, 42 (79.2%) pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia (tres ciclos) y radioterapia preoperatoria (40-50 Gy) a partir del segundo ciclo. El esquema de quimioterapia protocolizado fue empleado en 40 (95.2%) de los pacientes (CDDP + 5FU). Un paciente recibió tres ciclos de EOX, y tres ciclos de XELOX fueron empleados en el otro. Un paciente al que se propuso iniciar tratamiento neoadyuvante lo rechazó, y fue intervenido quirúrgicamente. Dos pacientes presentaron toxicidad importante con los dos primeros ciclos de quimioterapia, y fue interrumpida. Se completó por tanto el tratamiento neoadyuvante en 95.2% de los pacientes en los que fue iniciado. (Tabla 4.4)

**Tabla 4.4: Tratamiento preoperatorio**

Tratamiento neoadyuvante de inicio	42 (79.2%)
Tratamiento neoadyuvante completo	40 (75.5%)
Causa de no indicación	
$T_1N_0$	6 (11.3%)
Comorbilidad	4 (7.6%)
Rechazo del paciente	1 (1.9%)

Entre los once pacientes que no recibieron tratamiento quimio-radioterápico previo a la intervención (20.8%) destacan los seis (11.3%) que presentaban tumores  $T_1N_0$ .

#### 4 - TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todos los pacientes fueron sometidos a una esofagectomía con intención curativa R0 según los criterios de la UICC. (Tabla 4.5) La mediana del tiempo anestésico fue de 300 (250-500) minutos. Se realizaron 41 esofagectomías transhiatales laparoscópicas y 12 toracolaparoscópicas. En dos pacientes (3.8%) la esofagectomía transhiatal requirió conversión a cirugía abierta, uno por el síndrome adherencial causado por las intervenciones quirúrgicas previas y otro por sangrado del tronco celíaco no controlable por laparoscopia.

Se requirió transfusión de hematíes de forma intraoperatoria en 14 pacientes (26.4%), y fueron 27 (45.9%) los pacientes que la requirieron durante el ingreso. Seis pacientes (11.3%) presentaron complicaciones cardiovasculares intraoperatorias, y precisaron de administración de fármacos vasoactivos o antiarrítmicos. En tres (5.7%) pacientes se produjo una hemorragia significativa durante la intervención, dos por laparoscopia durante la linfadenectomía del tronco celíaco (una requirió conversión) y otra durante el tiempo toracoscópico, por sangrado de la vena ácigos en la zona próxima al tumor, en la que finalmente se consiguió realizar hemostasia sin necesidad de toracotomía.

Tabla 4.5: Resultados del tratamiento quirúrgico.

	Media (D.Estándar)	Mediana (Rango)	
Tº anestésico	304 (±7.84)	300 (240-500)	
Técnica quirúrgica			Necesidad de transfusión
<i>Transhiatal</i>	41(77.4%)		<i>Intraoperatoria</i> 14 (26.4%)
<i>Toraco-laparoscópica</i>	12 (22.6%)		<i>Postoperatoria</i> 18 (34%)
Tipo de plastia			Conversión 2 (3.8%) IC95% 1-12.8
<i>Gástrica</i>	51 (96.2%)		Profilaxis antibiótica
<i>Colon derecho</i>	2 (3.8%)		<i>Amoxicilina-clavulánico</i> 21 (39.6%)
Complicaciones intraoperatorias			<i>P-TZ + Fluconazol</i> 32 (60.4%)
<i>Cardiovasculares</i>	6 (11.3%)		
<i>Hemorrágicas</i>	3 (5.7%)		

P-TZ: Piperacilina-Tazobactam; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

## 5 - COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

### 5.1 - Complicaciones en el postoperatorio inmediato.

#### 5.1.1 - Estudio descriptivo.

Tres pacientes fallecieron en el postoperatorio (5,7%). Dos de ellos causaron Exitus por complicaciones respiratorias, mientras que otro lo fue por las complicaciones derivadas de una dehiscencia anastomótica.

Tres pacientes (5,7%) requirieron una nueva intervención quirúrgica abierta, motivadas por: una dehiscencia anastomótica que requirió esofagostomía, una perforación duodenal y un hemotórax por sangrado de vaso corto de la plastia gástrica.

**Tabla 4.6: Clasificación de Dindo-Clavien de las complicaciones postoperatorias (Total: 41,5%).**

<i>I</i>	6 (11.3%)
<i>II</i>	5 (9.4%)
<i>III</i>	3 (5.7%)
<i>IV</i>	5 (9.4%)
<i>V</i>	3 (5.7%)

La incidencia de dehiscencias anastomóticas fue del 7.5% (4 casos). Se describen a continuación:

- El paciente comentado previamente, de 70 años y que había sido sometido a una ETHL. Presentó una dehiscencia con necrosis de plastia, tratada con exéresis de la plastia y una esofagostomía. El paciente evolucionó satisfactoriamente y fue remitido a otro hospital, donde falleció en el postoperatorio tras la reconstrucción.
- Otros tres pacientes de 54, 56 y 45 años, también tratados con ETHL, presentaron dehiscencias anastomóticas que fueron drenadas a través de la cervicotomía. Los dos primeros evolucionaron favorablemente tras ser tratados con apertura de la herida cervical y antibiótico, pero el tercero, en el que la dehiscencia originó una sepsis severa con fallo multiorgánico, falleció a los tres días del drenaje.

La mediana de estancia en reanimación fue de 5 días (rango 1-37). La media y mediana de estancia hospitalaria media fue de 13.3 y 9 días (RIQ 7.7-15), respectivamente, con un rango de 6 a 79 días. Sobrevinieron complicaciones postoperatorias en un 41,5% de los pacientes. (Tabla 4.6)

Dieciséis pacientes (30.2%) desarrollaron complicaciones respiratorias y 8 (15.1%) cardiovasculares. De las primeras, la insuficiencia respiratoria (24.5%) y la neumonía (17%) fueron las más frecuentes. La incidencia del resto de complicaciones, tanto respiratorias como generales, así como su clasificación Dindo-Clavien se detalla en las Tablas 4.6-7.

**Tabla 4.7 : Morbimortalidad postoperatoria.**

Mortalidad postoperatoria	3 (5.7%) IC95% 1.9-15.3	Complicaciones cardiovasculares	8 (15.1%)
Reintervenciones	3 (5.7%)	Otras complicaciones	
Dehiscencia anastomosis	4 (7.5%) IC95% 2.9-17.8	<i>Hemoperitoneo</i>	1 (1.9%)
Complicaciones globales	22 (41.5%) IC95% 19.3-54.9	<i>Fístula duodenal</i>	1 (1.9%)
Complicaciones respiratorias	16 (30.2%) IC95% 29.5-43.5	<i>Neumotórax</i>	2 (3.8%)
<i>Insuficiencia respiratoria</i>	13 (24.5%)	<i>Hematuria</i>	2 (3.8%)
<i>Neumonía</i>	9 (17%)	<i>Infección de herida</i>	1 (1.9%)
<i>Derrame pleural</i>	6 (11.3%)	<i>Coagulopatía</i>	1 (1.9%)

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

### 5.1.2 - Estudio analítico.

La única variable que relacionada con el desarrollo de complicaciones respiratorias postoperatorias fue un score de Charlson igual o mayor de 4. Esta última fue un factor de riesgo para presentar complicaciones respiratorias postoperatorias. (OR 5.950 ; IC95%: 1.182-29.962). (Tabla 4.8)

**Tabla 4.8: Factores relacionados con el desarrollo de complicaciones respiratorias.**

	<i>p (univariante)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<b>Charlson score 4+</b>	<b>0.019</b>	<b>5.950 (1.182-29.962)</b>
Edad	0.524	
Diabetes Mellitus	0.069	
Estadío ASA	0.163	
Profilaxis antibiótica	0.153	
Antecedente de neumopatía	0.185	

Las variables que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones postoperatorias en el estudio univariante fue un score de Charlson igual o mayor de 4. Esta última fue un factor de riesgo para presentar complicaciones postoperatorias en la muestra a estudio (OR 4.219 ; IC95%: 1.159-15.361). (Tabla 4.9)

**Tabla 4.9: Factores relacionados con el desarrollo de complicaciones postoperatorias.**

	<i>p (univariante)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<b>Charlson score 4+</b>	<b>0.024</b>	<b>4.219 (1.159-15.361)</b>
Edad	0.501	
Transfusión intraoperatoria	0.143	
Antecedente de neumopatía	0.191	
Estadío ASA	0.144	
Profilaxis antibiótica	0.106	

## 5.2 - Complicaciones a largo plazo.

Para una mayor claridad en la estimación de los resultados, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio (3), no han sido incluidos en este apartado. La muestra sobre la que se trabaja consta, por tanto, de 50 pacientes.

Un 36% (18) de los pacientes presentó alguna complicación relacionada con la intervención quirúrgica en el seguimiento postoperatorio. (Tabla 4.10) La complicación más frecuente fue la estenosis anastomótica, que en un 18% de los pacientes requirió dilatación endoscópica en el seguimiento (mediana 4, rango 2-9). De las 7 parálisis recurrenciales acontecidas, todas excepto una (2%) fueron temporales. Otras complicaciones a resaltar son 5 (10%) eventraciones de la laparotomía (10%) y 2 (4%) hernias diafragmáticas.

Los pacientes sometidos a tratamiento quimio-radioterápico neoadyuvante, como se verá más adelante, no presentaron mayor incidencia de complicaciones postoperatorias ni a largo plazo.

**Tabla 4.10: Complicaciones a largo plazo (n=50).**

<b>Incidencia</b>	<b>18 (36%)</b>
<i>Estenosis anastomótica</i>	9 (18%)
<i>Mal vaciamiento plastia</i>	4 (8%)
<i>Eventración</i>	5 (10%)
<i>Hernia diafragmática</i>	2 (4%)
<i>Reflujo</i>	2 (4%)
<i>Parálisis recurrencial</i>	1 (2%)

## 6 - ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Un paciente presentó afectación tumoral del margen quirúrgico (R1) (1.9%). En un 32.1% de las piezas quirúrgicas no se observó tumor (ypT0N0), y en el 9.4% sólo se observaron nidos celulares microscópicos.

**Tabla 4.11: Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.**

Respuesta a neoadyuvancia		Afectación ganglionar	
<i>Respuesta completa</i>	17 (32.1%)	<i>Nº de pacientes N+</i>	11 (20.8%)
<i>Tumor residual &lt;10%</i>	9 (17%)	<i>Nº de ganglios +</i>	
<i>Tumor residual &lt;10%</i>	16 (30.2%)	1	4 (7.5%)
<i>Sin neoadyuvancia</i>	11 (20.7%)	2	4 (7.5%)
		3	1 (1.9%)
<b>Márgenes de resección</b>		4	1 (1.9%)
<i>R0</i>	52 (98.1%)	7	1 (1.9%)
<i>R1</i>	1 (1.9%)	<b>Estadío definitivo</b>	
		<i>ypTONOM0</i>	17 (32.1%)
<b>Resección ganglionar</b>		<i>Nidos microscópicos</i>	5 (9.4%)
<i>Media (D.Estándar)</i>	8.26 (±0.68)	<i>IA</i>	7 (13.2%)
<i>Mediana (Rango IQ)</i>	8 (4.5-11)	<i>IB</i>	4 (7.5%)
		<i>IIA</i>	2 (3.8%)
		<i>IIB</i>	12 (22.6%)
		<i>IIIA</i>	3 (5.7%)
		<i>IIIB</i>	1 (1.9%)
		<i>IIIC</i>	2 (3.8%)

La mediana de ganglios analizados fue de 8 (RIQ 4.5-11). El número de ganglios analizados no difirió entre el abordaje transhiatal y el tóraco-laparoscópico (p=0.973). La distribución de la respuesta tumoral, las características del tumor en los pacientes con enfermedad macroscópica, el número de ganglios afectados en los pacientes pN+ y la distribución de los estadios post-tratamiento se muestran en la [Tabla 4.11](#).

## 7 - RESPUESTA TUMORAL A LA NEOADYUVANCIA

De los 42 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, en 17 no se evidenció tumor en la pieza quirúrgica (RC). En 9 pacientes se evidenciaron restos tumorales menores al 10%. Sólo uno de los 13 pacientes con tumores pobremente diferenciados presentó RC tumoral. En un paciente, que había recibido 3 ciclos de EOX preoperatorio, se administraron 3 ciclos adicionales asociados a DFC tras la cirugía. Fue la única indicación de quimioterapia adyuvante en la serie.

El grado de respuesta a neoadyuvancia se ha estratificado según dos clasificaciones, la propuesta por Becker para el cáncer gástrico y otra que se basa en la anterior, pero modificada, que agrupa los estadios 2 y 3. (Tablas 4.12)

Tabla 4.12: Distribución del grado de respuesta tumoral tras neoadyuvancia.

Clasificación de Becker			Clasificación empleada el estudio		
Grado	n	%	Grado	n	%
1a	17	40.5	1	17	40.5
1b	9	21.4	2	9	21.4
2	6	14.3	3	16	38.1
3	10	23.8			

La clasificación de Becker modificada presenta una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia. El grado de diferenciación al diagnóstico fue la única variable en la que se evidenció una asociación estadísticamente significativa con el grado de respuesta ( $p=0.041$ ) y con la presencia de respuesta completa tumoral ( $p=0.014$ ) tras neoadyuvancia. (Tablas 4.13-14)

Tabla 4.13: Grado de respuesta en función del Grado de diferenciación.

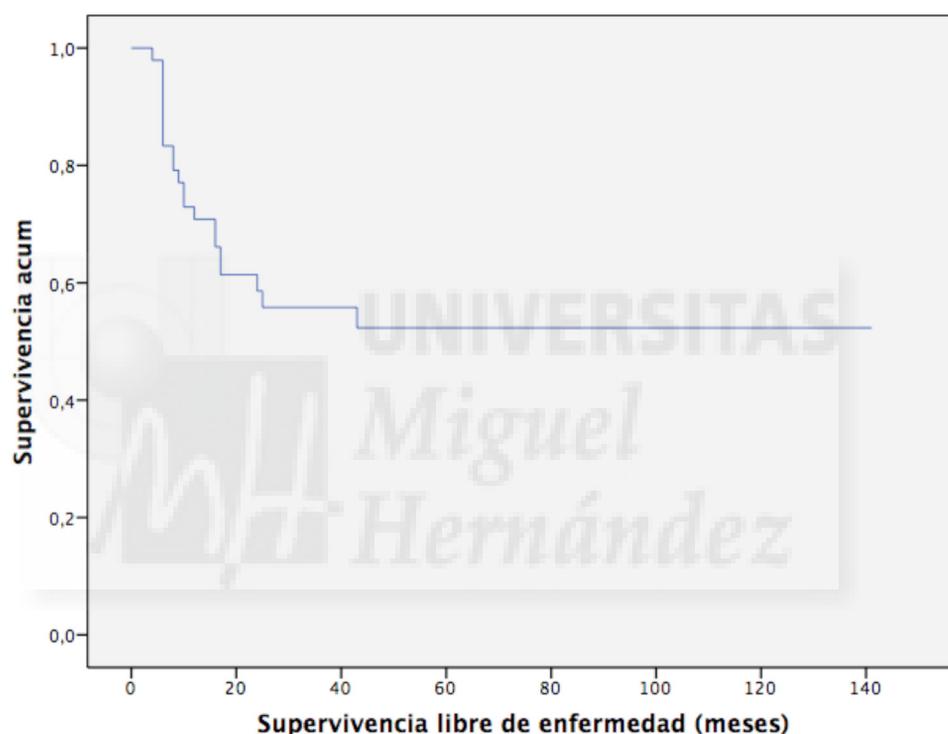
		Grado de respuesta (Becker modificado)			Total
		<i>Completa</i>	<i>Menor 10%</i>	<i>Mayor 10%</i>	
		<b>Grado de Diferenciación</b>	Bien	5	
	Moderado	11	2	6	19
	Pobremente	1	4	8	13
Total		17	9	16	42

Tabla 4.14: Respuesta completa en función de grado de diferenciación.

		RC		Total
		<i>No</i>	<i>Si</i>	
		<b>Grado de Diferenciación</b>	Bien	
	Moderado	8	11	19
	Pobremente	12	1	13
Total		25	17	42

## 8 - RECIDIVA

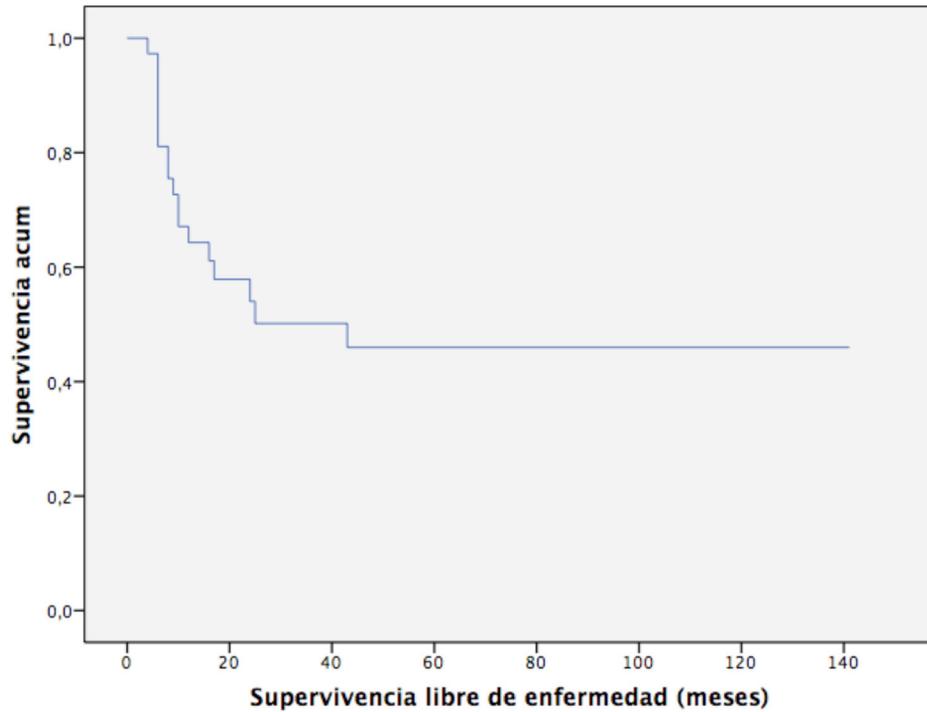
La mediana de seguimiento fue de 21 meses (RIQ: 13.5-60.5). La recidiva tumoral fue detectada en 21 pacientes de los 48 (43,7%) que sobrevivieron al postoperatorio y presentaron resecciones R0. La recidiva se repartió entre locorregional (5), a distancia (6) y mixta (10). Ninguna de las variables estudiadas se relaciona de forma significativa con la localización de la recidiva. La supervivencia libre de enfermedad actuarial se describe en las *Figuras 4.2 y 4.3*.



*Figura 4.2: I.L.E Serie (n=48)*

Años	1	2	3	5
I.L.E	70,8%	61,4%	52,3%	52,3%

I.L.E: Intervalo libre de enfermedad.



**Figura 4.3: I.L.E neoadyuvancia (n=38)**

Años	1	2	3	5
I.L.E	64,3%	50,2%	46%	46%

I.L.E: Intervalo libre de enfermedad.

En el estudio univariante las variables que se asociaron significativamente con su aparición fueron el grado de diferenciación y la presencia de adenopatías tumorales en el estudio anatomopatológico. Pero sólo el grado de diferenciación presentó significación estadística en el análisis multivariante. (Tabla 4.15) Ocho pacientes recibieron quimioterapia y 2 radioterapia tras su aparición. De los 38 pacientes intervenidos de una EMI tras tratamiento neoadyuvante, que sobrevivieron al postoperatorio y con resecciones R0, 18 (47.3%) presentaron una recidiva tumoral durante el seguimiento. En estos pacientes, las recidivas se dividieron entre locorregionales (2), a distancia (6) y mixtas (10). (Tabla 4.16) Las variables que se asociaron estadísticamente con la aparición de recidiva tumoral después de una EMI tras tratamiento neoadyuvante en el estudio univariante fueron: el grado de diferenciación, el pT, el pN+, el grado de respuesta tumoral y la ausencia de tumor en la pieza quirúrgica. Las dos primeras fueron significativas también en el estudio multivariante. (Tabla 4.17)

**Tabla 4.15: Factores relacionados con la recidiva en la serie completa de pacientes.**

	<i>p</i> (univariante)	<i>p</i> (multivariante)	<i>OR</i> (IC 95%)
Grado de diferenciación	<b>0.006</b>	<b>0.045</b>	<b>2.673 (1.023-6.983)</b>
pN+	0.027	0.361	0.451 (0.082-2.489)
Ausencia de tumor en pieza quirúrgica	0.064	0.325	2.107 (0.477-9.296)
pT	0.143		
Tipo histológico	0.784		
Tratamiento neoadyuvante	0.325		

**Tabla 4.16: Tasa, media, mediana y localización de las recidivas.**

	n	% Recidiva	Media aparición	Mediana aparición	Loco- regional	A distancia	Mixta
Serie global	48	43.75%	12.43 (±2.02)	9	5 (23.8%)	6 (28.6%)	10 (47.6)
Multimodal	38	47.4%	12.33 (±2.31)	8,50	2 (11.1%)	6 (33.3%)	10 (55.5%)

**Tabla 4.17: Factores relacionados con la recidiva en pacientes con neoadyuvancia.**

	<i>p</i> (univariante)	<i>p</i> (multivariante)	<i>OR</i> (IC 95%)
Grado de diferenciación	<b>0.006</b>	<b>0.034</b>	<b>5.668 (1.139-28.212)</b>
pT	<b>0.020</b>	<b>0.034</b>	<b>8.807 (1.176-65.930)</b>
Grado de respuesta tras neoadyuvancia	0.039	0.367	
pN+	0.016	0.183	
Ausencia de tumor en pieza quirúrgica	0.020	0.160	
Tipo histológico	0.671		

## 9 - ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

### 9.1 - Supervivencia global de la serie

Para el análisis de la supervivencia se han considerado todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente de si sobrevivieron al postoperatorio o si requirieron conversión a cirugía abierta durante la EMI, para no incurrir en un sesgo de selección. La supervivencia actuarial al año fue del 79.2% y a cinco años del 52.7% (error estándar 0.76; IC95% 51,17 - 54.23) . (Fig 4.4) La mediana de seguimiento fue de 23 meses (RIQ: 14.75-61.5). La supervivencia actuarial entre los diferentes grupos de pacientes se muestra en la Figura 4.5. En esta figura, los pacientes que recibieron neoadyuvancia se dividen en función del grado de respuesta, los que no la recibieron se dividen entre sus diferentes causas (cT1 o contraindicación/rechazo).

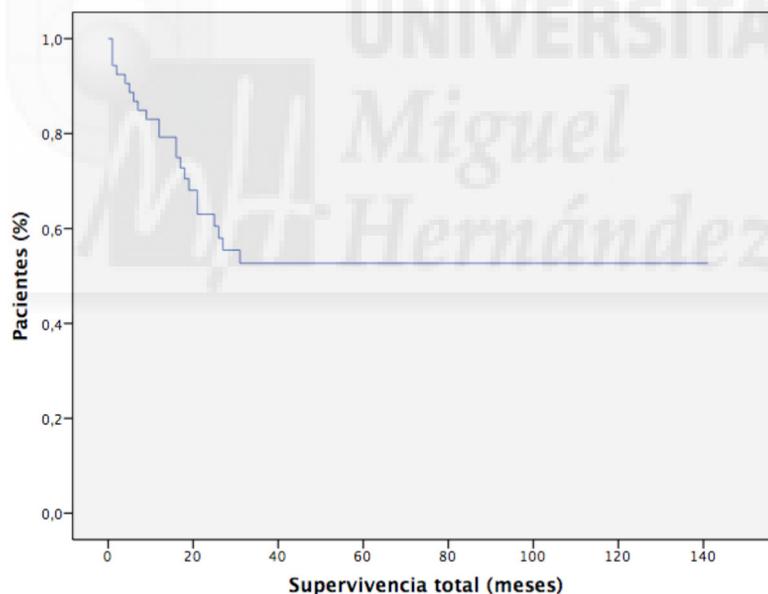


Figura 4.4: Supervivencia actuarial de la serie.

Años	1	2	3	5
Sup.	79.2%	70.5%	52.7%	52.7%

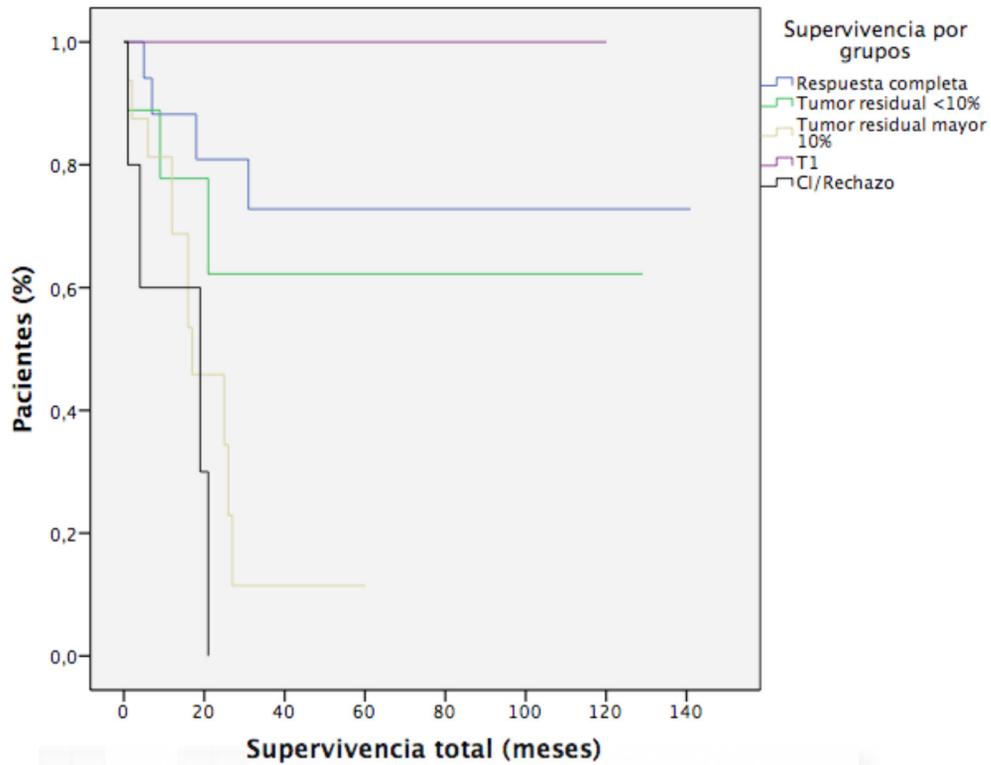


Figura 4.5: Supervivencia actuarial de los principales grupos de pacientes.

Las variables que se encontraron asociadas significativamente con la supervivencia en fueron el grado de diferenciación al diagnóstico ( $p=0.003$ ), el pN+ ( $p=0.044$ ) y el pT ( $p=0.006$ ). La ausencia de tumor tras tratamiento neoadyuvante mostró una tendencia hacia la significación estadística. ( $p=0.063$ ). (Fig 4.6-4.9)

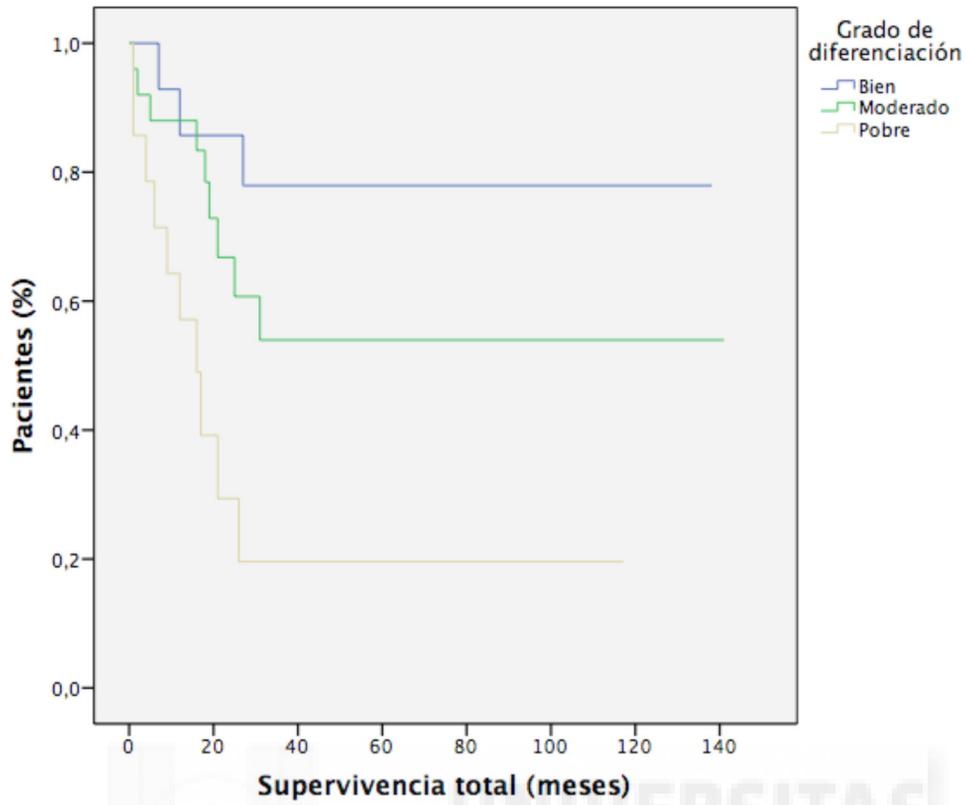


Figura 4.6: Supervivencia global en función del grado de diferenciación.

Años	1	2	3	5
Bien diferenciado	85.7%	85.7%	77.9%	77.9%
Moderadamente diferenciado	88%	66.8%	54%	54%
Pobrementemente diferenciado	57.1%	29.4%	19.6%	19.6%

Log rank (Mantel-Cox) = 0.003

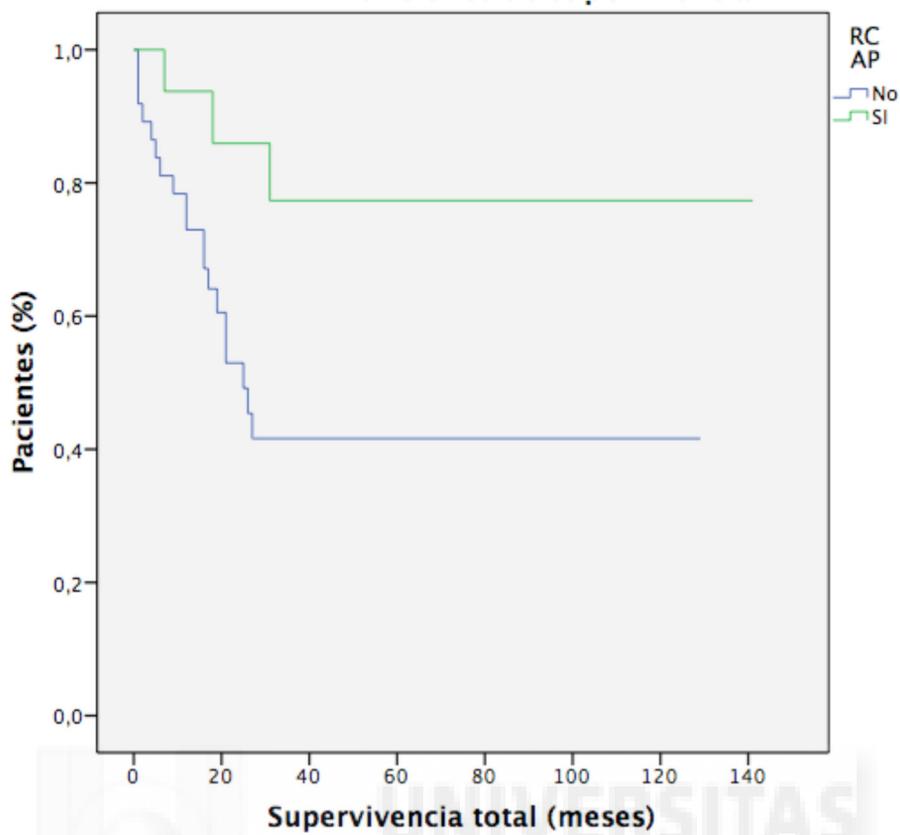


Figura 4.7: Supervivencia global en función de la presencia de respuesta completa (ausencia de tumor en pieza quirúrgica - ypT0N0).

Años	1	2	3	5
Presencia tumoral	80.6%	54.5%	42.8%	42.8%
Ausencia tumoral	88.2%	80.9%	72.8%	72.8%

Log rank (Mantel-Cox) = 0.063

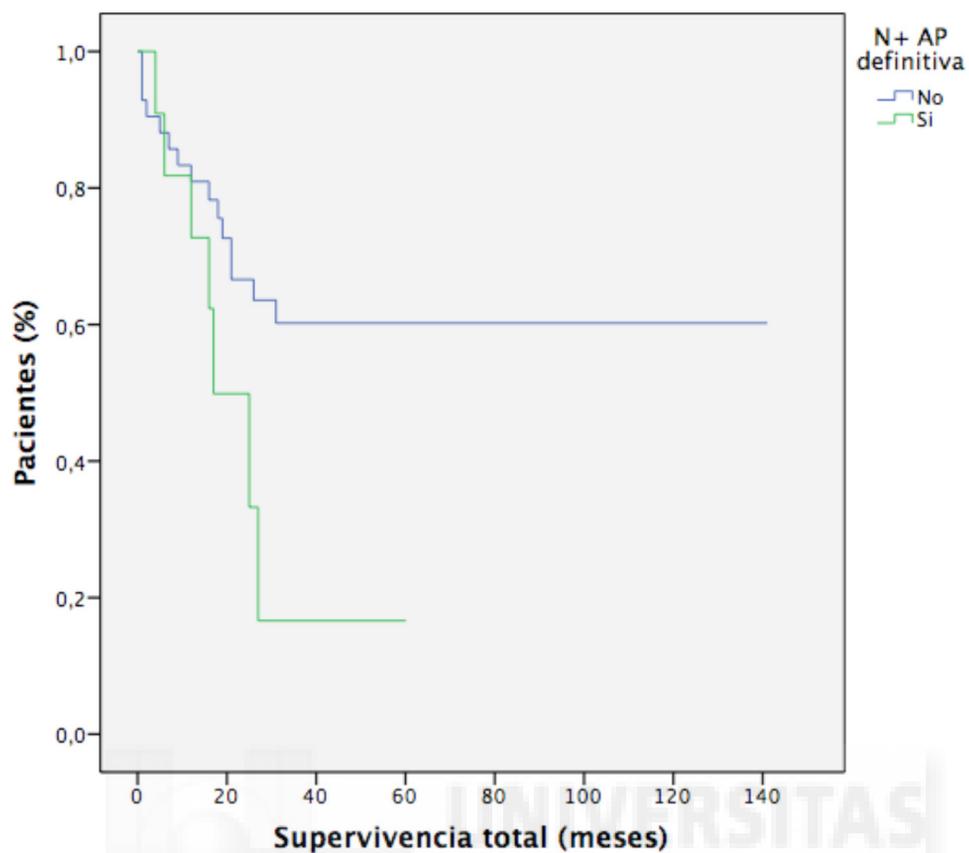
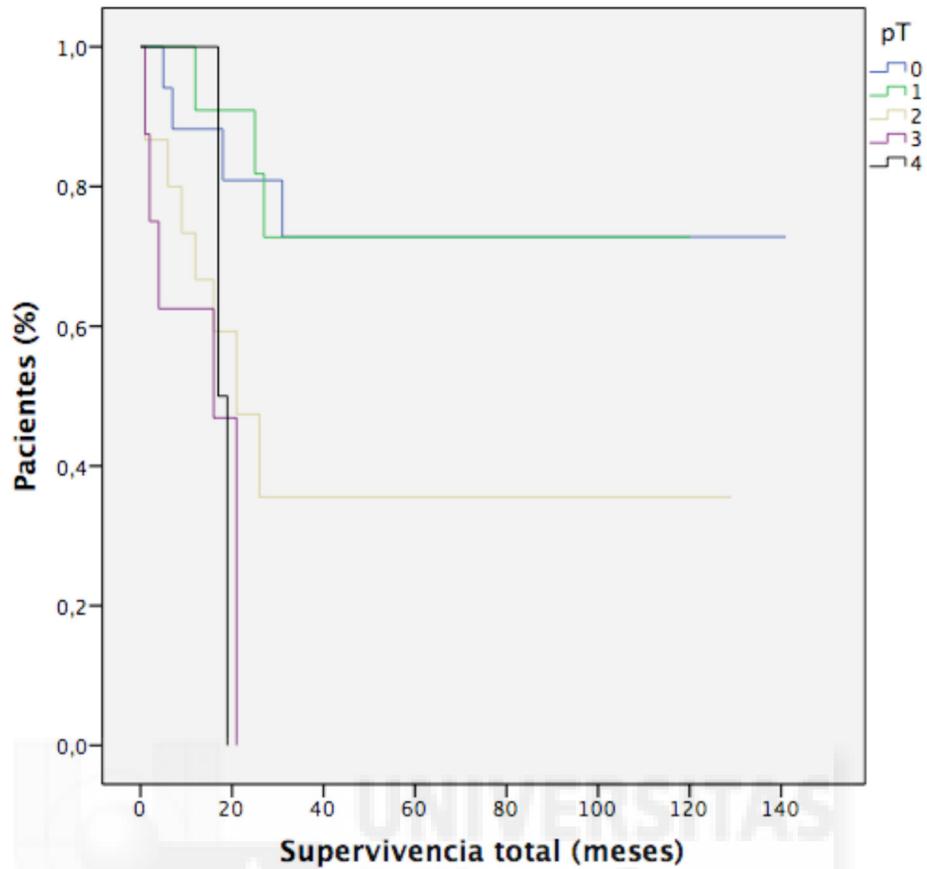


Figura 4.8: Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.

Años	1	2	3	5
pN-	81.8%	66.6%	60.2%	60.2%
pN+	72.7%	49.9%	16.6%	16.6%

Log rank (Mantel-Cox) = 0.044



**Figura 4.9: Supervivencia global en función de pT.**

Años	1	2	3	5
<b>pT 0</b>	88.2%	80.9%	72.8%	72.8%
<b>pT 1</b>	90.9%	90.9%	72.7%	72.7%
<b>pT 2</b>	66.7%	47.4%	35.6%	35.6%
<b>pT 3</b>	62.5%	0%	0%	0%
<b>pT 4</b>	50%	0%	0%	0%

Log rank (Mantel-Cox) = 0,006

## 9.2 - Supervivencia en pacientes tratados con neoadyuvancia

La mediana de seguimiento fue de 18.5 meses (RIQ:12.75-62.50). Con las mismas especificaciones en cuanto a la muestra considerada que para la serie global, la supervivencia actuarial en estos pacientes (n=43) fue al año del 78.4% y a cinco años del 50% (error estándar 0.87; IC95% 48.2 - 51.7). (Fig 4.10)

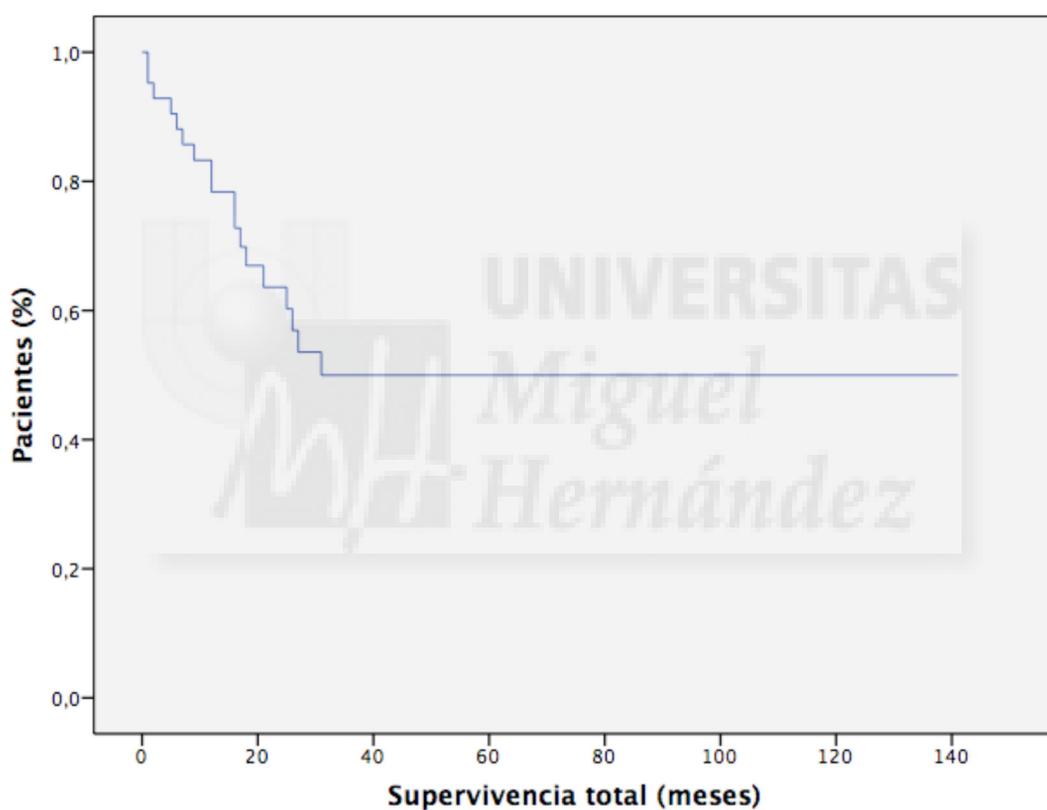
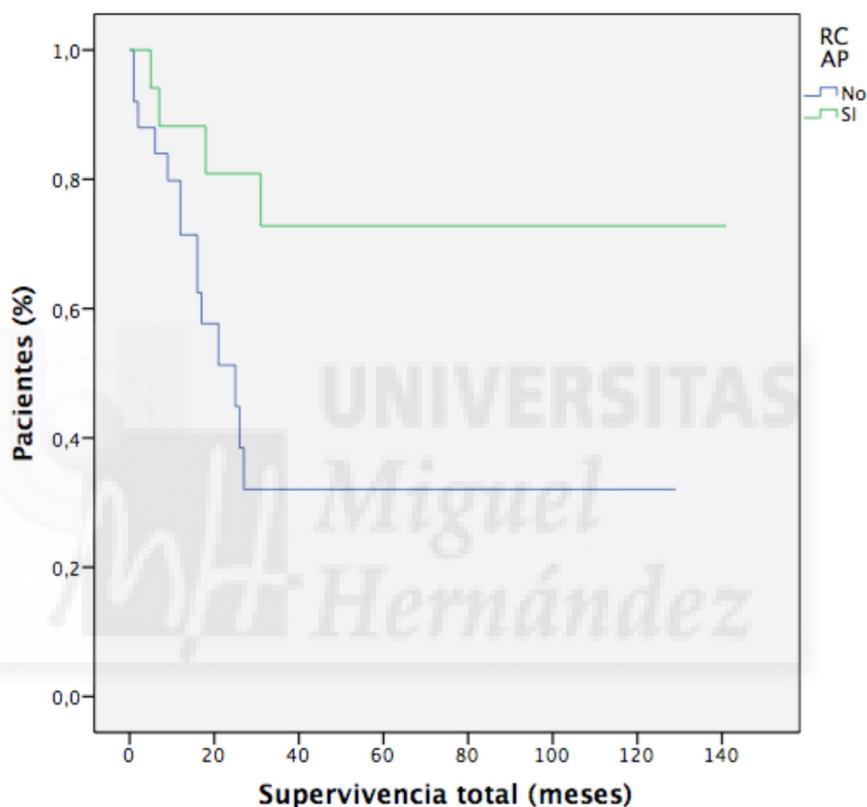


Figura 4.10: Supervivencia global de los pacientes con tratamiento neoadyuvante.

Años	1	2	3	5
Sup.	78.4%	60.3%	50%	50%

Las variables asociadas significativamente con la supervivencia tras tratamiento multimodal fueron: el grado de diferenciación ( $p=0.024$ ), el grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia (Becker modificado) ( $p=0.007$ ) y la presencia de respuesta completa patológica tras tratamiento neoadyuvante ( $p=0.023$ ). El pN+ mostró una tendencia hacia la significación estadística ( $p=0.090$ ). (Fig 4.11-13)



**Figura 4.11: Supervivencia tras neoadyuvancia en función de de la presencia de respuesta completa tumoral.**

Años	1	2	3	5
R.Completa	88.2%	80.9%	72.8%	72.8%
No R.Completa	71.4%	51.3%	32%	32%

Log rank (Mantel-Cox) = 0.023

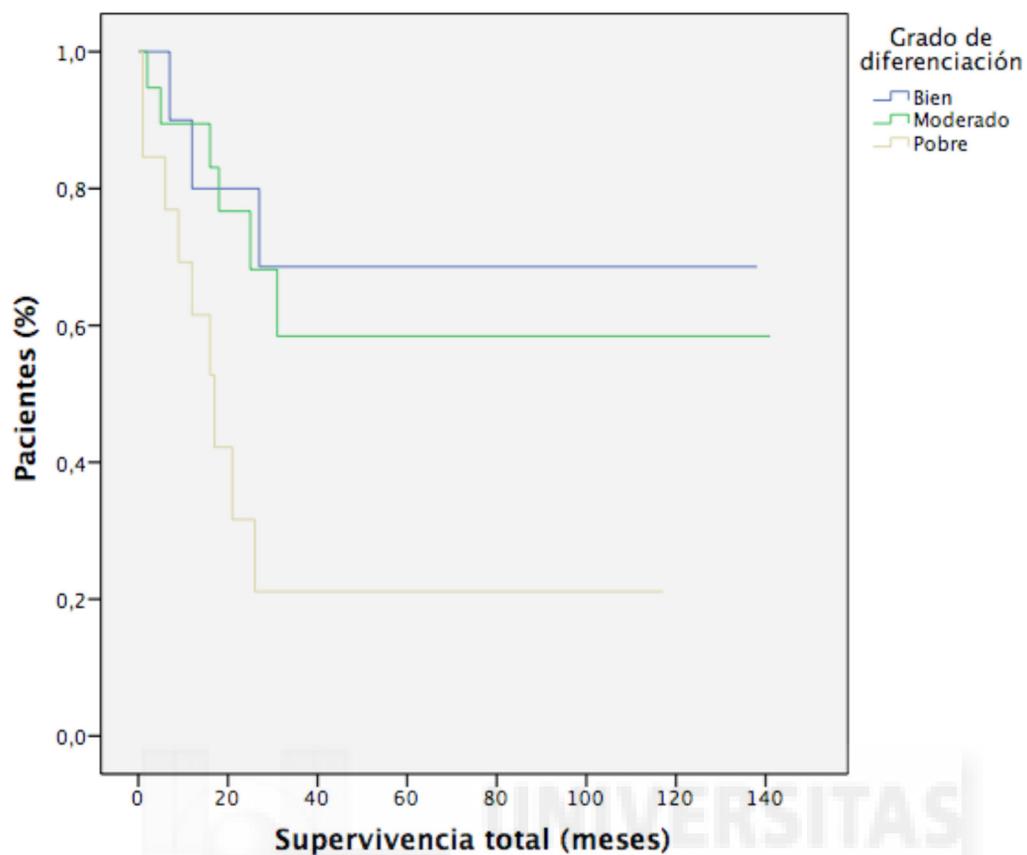
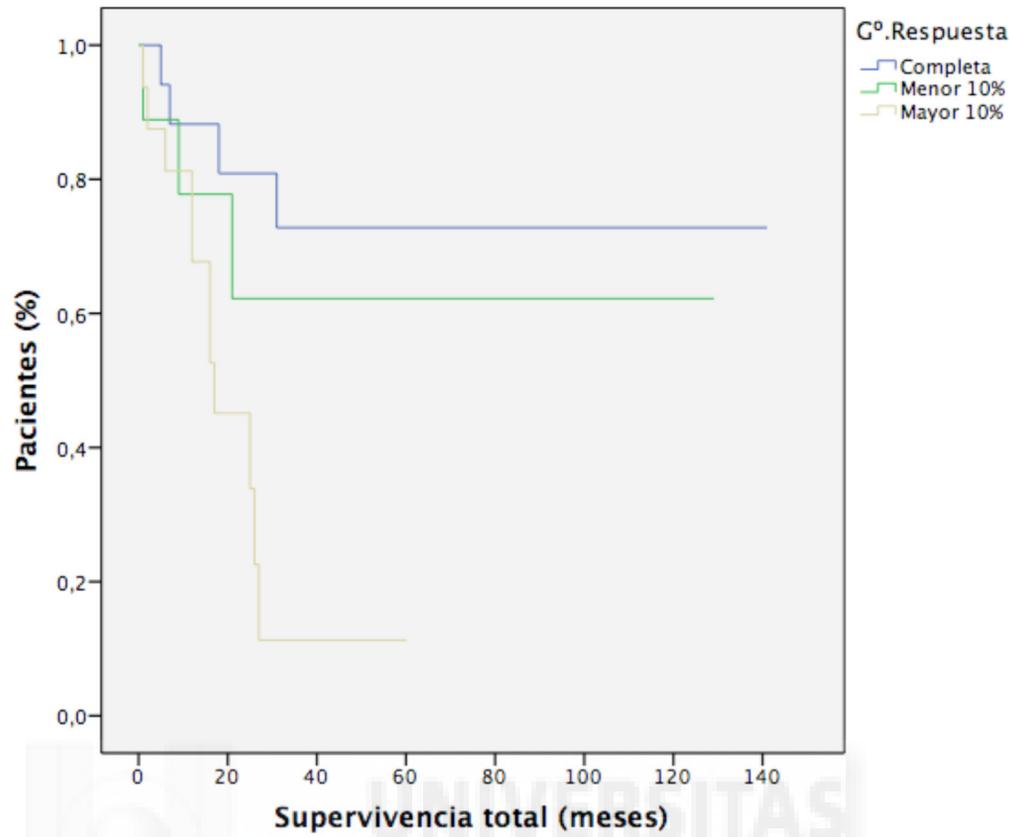


Figura 4.12: Supervivencia tras neoadyuvancia en función del grado de diferenciación.

Años	1	2	3	5
G1	80%	80%	68.6%	68.6%
G2	89.5%	76.7%	58.4%	58.4%
G3	61.5%	31.6%	21.1%	21.1%

Log rank (Mantel-Cox) = 0.024



**Figura 4.13: Supervivencia tras neoadyuvancia en función del grado de respuesta.**

Años	1	2	3	5
<b>R.Completa</b>	88,2%	80,9%	72,8%	72,8%
<b>Tumor &lt;10%</b>	88,9%	62,2%	62,2%	62,2%
<b>Tumor &gt;10%</b>	67,6%	45,1%	11,3%	11,3%

Log rank (Mantel-Cox) = 0,007





## V - DISCUSIÓN



---

## 1 - EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS DE ESÓFAGO Y DE LA UEG. SITUACIÓN ACTUAL.

En el presente estudio se ha evaluado los resultados en la esofagectomía mínimamente invasiva realizada por cáncer de esófago. Se ha estudiado la fiabilidad técnica, en términos de morbimortalidad y resultados funcionales; también se ha estudiado la efectividad oncológica, en términos de calidad de la resección, aparición de recidiva y supervivencia. El beneficio del tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores locorregionalmente avanzados sometidos posteriormente a una resección esofágica no fue demostrado hasta hace pocos años. En las últimas décadas habían sido publicados estudios donde tanto la supervivencia, como la tasa de recidivas locales y a distancia, aparentaban ser similares en pacientes tratados únicamente con cirugía y los que recibían neoadyuvancia previa. (*Kelsen y cols. 1998; Bosset y cols.1997; Le Prise y cols. 1994*)

Estudios recientes han objetivado que las complicaciones postoperatorias son similares entre los pacientes sometidos a cirugía y los que reciben tratamiento neoadyuvante. Asimismo, los pacientes con tumores localmente avanzados sometidos a quimio-radioterapia neoadyuvante y esofagectomía presentan una mayor supervivencia a largo plazo que aquellos tratados sólo con cirugía, con una tasa aceptable de eventos adversos asociados. (*van Hagen y cols. 2012; Tepper y cols. 2008*) Concretamente, el metaanálisis de GebSKI y cols. (2007) mostró que la quimiorradioterapia (QRT) previa a la cirugía consigue un beneficio en la supervivencia del 13% tras dos años comparándola con el tratamiento quirúrgico en solitario, tanto para adenocarcinomas como para carcinomas epidermoides. En el mismo estudio, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía también parece proporcionar un beneficio de supervivencia a los dos años del 7% al compararla con la cirugía en los pacientes con adenocarcinomas esofágicos, no así para los carcinomas epidermoides.

Así pues, el tratamiento considerado de elección para el cáncer de esófago tóraco-abdominal con invasión local o locorregional resecable es actualmente un tratamiento multidisciplinar, basado en el empleo de quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de la realización de una esofagectomía asociada a linfadenectomía. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*) Hasta la fecha no se han determinado los beneficios a largo plazo en pacientes sometidos a neoadyuvancia y a una esofagectomía mínimamente invasiva.

---

## 2 - FACTIBILIDAD E IMPLANTACIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LOS CARCINOMAS DE ESÓFAGO Y DE LA UEG. TOXICIDAD Y CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE UTILIZADO.

Este estudio, por sus criterios de inclusión, no evaluó los pacientes con toxicidad importante durante el tratamiento preoperatorio ni con progresión tumoral durante el mismo, en los que la cirugía fue finalmente desestimada.

Al haberse realizado un análisis por intención de tratar todos los pacientes fueron incluidos en el análisis aunque no hubieran completado todo el tratamiento neoadyuvante. Debido al escaso tamaño muestral disponible no se ha realizado ningún tipo de análisis separado para evaluar, por ejemplo, la influencia de no completar el tratamiento neoadyuvante en la respuesta tumoral y la supervivencia, o la influencia de la toxicidad preoperatoria en la morbimortalidad postoperatoria.

De los 47 pacientes que presentaban tumores T2-4 o N+ al diagnóstico, y por tanto con indicación de tratamiento neoadyuvante, en cuatro (7.6%) se desestimó por presencia de comorbilidad importante. Otro paciente rechazó su indicación y fue intervenido de inicio. Por tanto, 42 pacientes recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante. Entre estos, dos pacientes (4.8%) presentaron respectivamente toxicidad renal y hepática con los dos primeros ciclos de quimioterapia, y esta fue interrumpida.

Por lo tanto, el cumplimiento del esquema multimodal fue realizado en el 95.2% de los pacientes en los que fue indicado (el 100% recibieron la radioterapia indicada). En el ensayo CROSS (2012), el 92% de los pacientes completaron el protocolo de radioterapia y el 91% el de quimioterapia, siendo la plaquetopenia la causa más frecuente de interrupción de este último. Un 8% de pacientes presentó toxicidad hematológica grado 3+, un paciente falleció por perforación esofágica y un 13% desarrolló toxicidad no hematológica grado 3+.

---

### 3 - RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

#### 3.1 - Respuesta histopatológica y grado de regresión tumoral.

En el presente estudio, la respuesta tumoral completa fue alta y se obtuvo en un 40.5% de los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante. Estas cifras son superponibles a las indicadas en los estudios publicados previamente (29-58%). (*van Hagen y cols. 2012; Morita y cols. 2012; Tepper y cols. 2008*) En nuestros pacientes fueron empleados mayoritariamente como quimioterápicos cisplatino y 5-fluorouracilo asociados a radioterapia (95.2% de la muestra).

El ensayo clínico holandés CROSS investigó el papel de la quimiorradioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de esófago y de la UEG. Pacientes con tumores resecables (T1N1 o T-3N0-1, M0) fueron asignados aleatoriamente a QRT (carboplatino, paclitaxel, 41.3 Gy en 23 fracciones, 5 días a la semana) y cirugía a continuación, o a cirugía exclusivamente. Se obtuvo un porcentaje de respuesta del 29%, netamente inferior al de nuestro estudio. (*van Hagen y cols. 2012*) Sin embargo, en otro estudio en el que también se administró una combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo, como la del presente estudio, se obtuvo una tasa de respuestas completas del 40%, prácticamente idéntica a la alcanzada en nuestros pacientes. (*Tepper y cols. 2008*)

#### 3.2 - Factores relacionados con el grado de respuesta a la neoadyuvancia.

El único factor asociado con la respuesta completa patológica y con el grado de respuesta a la neoadyuvancia en la muestra a estudio fue el grado de diferenciación tumoral. La clasificación del grado de respuesta a la neoadyuvancia empleada en la serie se relaciona de forma significativa con la supervivencia a largo plazo, y muestra una tendencia hacia la significación estadística al relacionarla con la recidiva tumoral.

La presencia de respuesta completa patológica es un factor clave para la supervivencia tras el tratamiento multidisciplinar del cáncer de esófago. (*Meredith y cols. 2010*) No obstante, los estudios realizados hasta la actualidad sólo diferencian aquellos pacientes que presentan respuesta completa (ausencia de tumor en pieza quirúrgica) de los que no la presentan, y no separan los pacientes en los que se han encontrado restos tumorales en función de la presencia de mayor o menor regresión tumoral. Así pues, no se han encontrado estudios sobre la asociación del grado de respuesta con la supervivencia a largo plazo del cáncer de esófago en la revisión de la literatura realizada.

---

Este tipo de análisis sí se ha realizado previamente para el cáncer de estómago, para el que existen estudios que relacionan esta variabilidad en la regresión tumoral con la supervivencia a largo plazo. *(Becker y cols. 2003)* La clasificación empleada en el anterior estudio separaba los pacientes en 4 grados de respuesta tras la neoadyuvancia (completa, y tumor residual <10%, 10-50% y >50%). En nuestro estudio se agrupó a los pacientes con tumor residual mayor del 10% en un solo grupo. De esta forma se intentó también mitigar el potencial sesgo producido al intentar cuantificar en un porcentaje aquellos pacientes que no presentan marcadas respuestas a la neoadyuvancia (por ejemplo, identificar y separar persistencias tumorales del 45 y del 55% en diferentes grupos).

### **3.3 - Idoneidad del TNM AJCC 7ª Ed. para la estadificación de pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante.**

La clasificación TNM AJCC 2010, está basada en un estudio con más de 4000 pacientes tratados exclusivamente con cirugía y diagnosticados de cáncer de esófago. Entre los pacientes sin afectación ganglionar, el pronóstico depende del estadio T, el grado de diferenciación, la localización y la histología. *(Rice y cols. 2010)* Dado que en el anterior estudio no se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia ni radioterapia neoadyuvante, la utilidad del TNM en este tipo de pacientes es un tema en discusión. *(Nomura y cols. 2012)*

En nuestra serie de pacientes que recibieron neoadyuvancia previa (n=42), un 61.9% presentó respuestas tumorales completas o significativas en la pieza de esofagectomía. Es por eso que, a pesar de que la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de esófago se ajusta mejor al pronóstico de los pacientes sometidos a neoadyuvancia preoperatoria que la edición previa, *(Zahoor y cols. 2015; Gaur y cols. 2010)* la capacidad de estos tratamientos de alterar drásticamente el estadio patológico tumoral cuestiona el valor pronóstico de la actual clasificación TNM en ellos.

---

#### 4 - CALIDAD DE LA EMI REALIZADA. RADICALIDAD Y LINFADENECTOMÍA.

De las 53 resecciones quirúrgicas realizadas en los pacientes incluidos, un solo caso presentó afectación tumoral del margen de resección en el estudio histopatológico definitivo (98.1% de resecciones R0, IC95% 90.1 - 99.7%). El rango observado en el reciente estudio del grupo EURECCA fue del 70 al 92%. (*Messenger y cols. 2016*) Este porcentaje tan elevado de resecciones R0 observado en nuestro estudio puede estar influenciado por la prevalencia de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante en nuestro estudio. En el ensayo CROSS (*2012*) la tasa de R0 fue significativamente más alta en el grupo de QRT preoperatoria (92% vs. 69%). La mediana de ganglios resecados en la serie estudiada fue de 8 (RIQ 4.5-11), este número se encuentra cerca del cuartil inferior que refleja la literatura actual, tanto para cirugía abierta (3-33) como para mínimamente invasiva (7-33), según se refleja en una reciente revisión sistemática. (*Dantoc y cols. 2012*)

Existen dos explicaciones que pueden justificar la escasez relativa de ganglios analizados respecto a otras series. La utilización mayoritaria de un abordaje transhiatal, o el elevado porcentaje de pacientes sometidos a neoadyuvancia preoperatoria con respuesta tumoral completa o mayor al 90% (41.5% de la serie), podrían justificar nuestros resultados. La esofagectomía transhiatal fue empleada en más de las  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes. Esta técnica permite una linfadenectomía mediastínica de menor extensión que la de los abordajes que incluyen una toracoscopia o una toracotomía, al no realizarse la linfadenectomía subcarinal, peribronquial ni recurrential. En consecuencia, cabría esperar un menor número de ganglios en la pieza quirúrgica. No obstante, en el único estudio randomizado publicado hasta la fecha que compara el abordaje transhiatal y transtorácico (con sus diferentes linfadenectomías) para cáncer de esófago, no se encontraron diferencias significativas en supervivencia total ni libre de enfermedad entre los grupos. (*Hulscher y cols. 2002*)

Por otra parte, el papel que la respuesta a la neoadyuvancia puede tener sobre las recomendaciones en la linfadenectomía está aún por determinar. (*Wong y cols. 2013*) La utilización de quimiorradioterapia preoperatoria puede afectar al recuento ganglionar final, y el número mínimo de ganglios que deben ser examinados en una esofagectomía tras neoadyuvancia no ha sido definido en la actualidad. (*Mawhinney 2012*) En nuestro estudio, el 79.2% de los pacientes recibieron neoadyuvancia previa a la intervención quirúrgica lo que potencialmente podría haber alterado drásticamente el recuento ganglionar total.

---

La calidad de la linfadenectomía es un tema a debate en cuanto a la seguridad oncológica de la cirugía mínimamente invasiva en patología digestiva. Es importante recordar que el número óptimo de ganglios que se deben extraer en una esofagectomía potencialmente curativa no ha sido establecido actualmente en estudios prospectivos con este fin. Sí se considera que un mayor número de ganglios resecados, de ganglios afectados, y de no afectados se ha relaciona con una mayor supervivencia. *(Hsu y cols. 2013)*

En consonancia con esto último, en un estudio retrospectivo de 972 pacientes con ganglios negativos en el estudio anatomopatológico post-quirúrgico se relacionaba un mayor número de ganglios resecados con una mayor supervivencia, recomendando como mínimo 18 para ser estudiados por el patólogo. En referencia a este último trabajo, hay que tener en cuenta que en él no se hace referencia a la utilización de neoadyuvancia, y que al tratarse de una revisión de la base de datos SEER se le pueden atribuir defectos como la pérdida de datos sobre pacientes o la poca uniformidad de los parámetros entre centros. *(Greenstein y cols. 2008)*

En cuanto al número mínimo de ganglios a obtener, en el trabajo de Wong y cols. *(2013)* se estudiaron 246 pacientes sin neoadyuvancia previa que fueron sometidos a una esofagectomía, con seguimiento a cinco años no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los pacientes en los que se obtuvieron mayor o menor número de 5, 10, 12, 15 o 20 ganglios. En un estudio multicéntrico internacional sobre pacientes sometidos a neoadyuvancia con respuesta completa patológica se concluye que el número de ganglios resecados en la cirugía no influye en la supervivencia. *(Vallböhmer y cols. 2010)*

## 5 - MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA. INFLUENCIA DE LA COMORBILIDAD.

### 5.1 - Morbimortalidad postoperatoria.

La mortalidad postoperatoria de la serie fue del 3.8% y del 5.7% a los 30 días y 90 días, respectivamente. El intervalo de confianza de la mortalidad a 90 días (1.9% - 15.3%) se encuentra dentro del descrito en la literatura tras una esofagectomía abierta por cáncer, que oscila entre el 0.3 y el 22% (*Bailey y cols. 2003; Connors y cols. 2007; Smithers y cols. 2007; Low y cols. 2007; Orringer y cols. 2007; Orringer y cols. 2007; Portale y cols. 2006; Biere y cols. 2012; Low y cols. 2015; Metzger y cols. 2004; Biere y cols. 2011; Markar y cols. 2012; Varghese y cols. 2011*). En los recientes registros europeos la mortalidad hospitalaria fue de 1.7-6.3%, y a 30 días de 1.9-5.3%. (*Messenger y cols. 2016; Dikken y cols. 2013*). Así mismo, en centros de alto volumen (más de 19 esofagectomías al año) el porcentaje fue del 8.1% en el estudio de Birkmeyer y cols (*2002*), mientras que en el estudio FREGAT las tasas de mortalidad a 30 y a 90 días fueron de 1.7% y 3.6% en pacientes intervenidos en centros de muy alto volumen (>60 esofagectomías/año). (*Pasquer y cols. 2016*)

En nuestra serie se diagnosticaron complicaciones postoperatorias en 22 pacientes (41.5%), entre ellos 11 (20.8%) presentaron complicaciones graves (Clavien-Dindo 3+). El rango de morbilidad global descrito tras una esofagectomía abierta por cáncer de esófago oscila entre el 20 y el 70% en las diferentes publicaciones para cirugía abierta, e incluye el intervalo de confianza del 95% de la estimación del presente estudio (29.3% - 54.9%). (*Swisher y cols. 2000; Rutegård y cols. 2012; Bailey y cols. 2003; Connors y cols. 2007; Smithers y cols. 2007; Low y cols. 2007; Orringer y cols. 2007; Portale y cols. 2006; Biere y cols. 2012; Low y cols. 2015*) En las grandes series (n>100) de abordajes convencionales de los últimos 10 años que ofrecen el dato, la tasa de complicaciones tras la intervención oscila entre el 45 y el 66.7%, abarcando el límite más desfavorable del intervalo de confianza obtenido. (*Smithers y cols. 2007; Portale y cols. 2006; Low y cols. 2015*) Las complicaciones postoperatorias más frecuentes entre nuestros pacientes se corresponden con las ya descritas tras la realización de una esofagectomía, y fueron las respiratorias (30.2%), las cardiovasculares (15.1%) y las dehiscencias anastomóticas (7.5%).

De esta forma, los resultados de morbilidad postoperatoria obtenidos en nuestros pacientes arrojan unos intervalos de confianza que no sobrepasan el rango que ofrece la literatura para la cirugía abierta, por lo que estos podrían considerarse similares. No obstante, es notoria la dispersión de estas cifras entre los diferentes trabajos. Esto es debido a su heterogeneidad, a las diferencias entre las técnicas empleadas, y a la cambiante consideración de cada variable en los diferentes estudios. En una revisión de 2012 se observaron 10 definiciones diferentes de mortalidad postoperatoria en 122 artículos. La más utilizada, la mortalidad hospitalaria, tenía hasta seis conceptualizaciones diferentes en función del estudio. En el mismo trabajo, se

---

observó que sólo el 5,1% de los estudios categorizó la morbilidad en escalas graduales validadas y que solamente el 63,3% de los trabajos definía alguna complicación. (*Blencowe et al. 2012*)

Son también destacables algunos ejemplos de ausencia de datos sobre la morbilidad postoperatoria global, como las de los trabajos de Luketich et al. (*2012*) y van Hagen et al. (*2012*). Este último trabajo constituye el principal estudio randomizado sobre la utilización de neoadyuvancia en el cáncer de esófago, y la ausencia de datos sobre complicaciones globales resulta llamativa. Sin embargo, diferentes complicaciones tienen una elevada incidencia de forma aislada, como las respiratorias (46-44%) y las dehiscencias anastomóticas (22-30%). En consecuencia, los datos sobre la morbimortalidad existentes en la literatura deben interpretarse con cautela, y la asunción de conclusiones sobre la comparación de resultados puede llevar a errores.

La tasa de conversiones en nuestra serie fue del 5,7%, con un IC95% que va del 1.9 al 15.3%. La situación más desfavorable en nuestros pacientes sobrepasa la obtenida en la serie más extensa de EMI (5%), (*Luketich y cols. 2012*), y queda cerca de la publicada en el brazo de EMI del estudio randomizado multicéntrico TIME (un 14%). (*Biere y cols. 2012*) La tasa de reintervención observada, de 5,7% (3), presenta idéntico IC95%, cuyo límite alto sobrepasa el descrito en este último trabajo, tanto para la esofagectomía abierta (11%) como para la EMI (14%). La mediana de la estancia hospitalaria fue de 9 días (RIQ 7.7-15) en los pacientes de nuestro estudio. La estancia observada es mayor que la presentada en las grandes series retrospectivas sobre EMI, cuyas medianas de estancia son de 7 días. (*Palanivelu y cols. 2007; Luketich y cols. 2012*) Por contra, en el estudio TIME (*2012*) la estancia mediana fue de 11 días para el brazo mínimamente invasivo y 14 para el brazo de cirugía abierta, cifra que se acerca al límite alto del rango intercuartílico obtenido en el presente trabajo.

Entre los pacientes a los que se realizó una EMI en nuestro estudio, 11 (20.8%) presentaron complicaciones postoperatorias graves (Clavien-Dindo 3+). No obstante, no es posible comparar si estos resultados son más o menos favorables que los de la literatura, debido a la heterogeneidad sobre las complicaciones consideradas en los diferentes estudios y la falta de descripción del período postoperatorio y la ausencia de datos en algunos de ellos para describir la totalidad del periodo postoperatorio. Esto podría ser en parte corregido si de rutina se aportaran el porcentaje de complicaciones de los grados 3-5 de la clasificación de Clavien-Dindo.

## **5.2 - Influencia de la comorbilidad en la aparición de complicaciones postoperatorias.**

En nuestros pacientes la edad y la presencia de comorbilidades se asocian con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, tanto respiratorias como globales. Pese a que ninguna

---

comorbilidad de forma aislada consiguió alcanzar la significación estadística, un score de Charlson igual o mayor de 4 se asoció con la morbilidad postoperatoria respiratoria (OR 5.950 IC: 1.182-29.962) y global (OR 4.219 IC: 1.159-15.361).

El score de comorbilidad de Charlson presenta una versión estándar y otra ajustada por edad (esta última fue empleada en el estudio). (*Charlson y cols. 1987; Charlson y cols. 1994*) Esta herramienta ha sido considerada como la más indicada para evaluar la comorbilidad en pacientes a los que se realiza una esofagectomía. De hecho, las recomendaciones del Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) indican que este score, junto al riesgo anestésico ASA y la escala ECOG deben cumplimentarse de rutina en los pacientes a los que va a realizarse una esofagectomía. (*Low et al. 2015*)

La asociación de determinadas comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumadores) con el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio de una esofagectomía por cáncer fue establecida hace años. (*Bailey y cols. 2003*) No obstante, un sólo artículo, publicado en el año 2015, hace referencia a la implicación de la comorbilidad medida con el score de Charlson en la mortalidad, de los pacientes sometidos a esofagectomía por cáncer de esófago. (*Backemar et al. 2015*) Sus resultados reflejan que un índice de Charlson de 2 o más, la historia previa de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva aumentan la mortalidad global (a corto y largo plazo) tras una esofagectomía con intención curativa.

Dos aspectos han de ser tenidos en cuenta tras la lectura de este artículo. El primero es que por sus características (basado en registros nacionales de Suecia entre 1987 y 2010) la relación con la morbilidad respiratoria y global no es objeto de estudio. Además, la escala empleada en el estudio no tiene en cuenta la edad del paciente, (*Charlson y cols. 1987*) a diferencia de la empleada en el presente trabajo. (*Charlson y cols. 1994*) Otra particularidad del estudio es que por una modificación en el score empleado, el ítem cáncer no se refleja en la puntuación final. Sus resultados muestran que un Charlson 2+ se relaciona con una mayor mortalidad postoperatoria. (*Backemar et al. 2015*) Si aplicáramos el ítem cáncer a la puntuación de este estudio el resultado sería 4+, cifra que ha sido la objetivada en el presente estudio como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones respiratorias y globales en el postoperatorio de una EMI.

Una versión reducida de la escala, en la que las comorbilidades se gradúan en 0 (ninguna), 1 (bajo grado), 2 (grado intermedio), 3 (grado avanzado); fue empleada en un estudio sobre pacientes que recibieron una esofagectomía por cáncer localmente avanzado. (*Dolan y cols. 2013*) En el análisis multivariante, al comparar pacientes con grados 0 y 3 se observaba una influencia significativa de la comorbilidad en el tiempo quirúrgico, las complicaciones cardiovasculares y las dehiscencias anastomóticas. Además, la supervivencia global fue significativamente peor para los pacientes con grado 1 comparado con los grado 0. Esta misma escala fue empleada en otros dos estudios sobre esofagectomías, pero esta vez como elementos de ajuste de análisis, para eliminar los sesgos producidos por la comorbilidad al comparar la movilización

---

ción gástrica abierta vs. laparoscópica, y la morbimortalidad postoperatoria entre centros con mayor y menor número de esofagectomías/año. (*Messaguer y cols. 2015; Pasquer y cols. 2016*)

### 5.3 - Estudio de las principales complicaciones post-esofagectomía.

#### 5.3.1 - Dehiscencia anastomótica.

La incidencia de esta complicación en los pacientes estudiados fue del 7.5%, con IC 95% entre el 2.9 y el 17.8%. Estas cifras se incluyen dentro del rango publicado hasta el momento en esofagectomías convencionales, que va del 0 al 45%. (*Schieman y cols. 2012; Atkins y cols. 2004; Briel y cols. 2004; Biere y cols. 2011*) Esta variabilidad está motivada por la diferente consideración que tiene la variable “dehiscencia” en cada trabajo. Una revisión reciente, que incluye artículos sobre resultados tras esofagectomías, concluyó que existían 22 definiciones diferentes de dehiscencia anastomótica (leak) entre los 122 estudios analizados. (*Blencowe y cols. 2012*) En nuestro estudio sólo se realizó un tipo de procedimiento para la reconstrucción del tránsito, la anastomosis manual de localización cervical (96.2% de plastias gástricas).

Las anastomosis digestivas para la reconstrucción del tránsito intestinal tras una esofagectomía pueden realizarse de forma manual (empleando sutura convencional) o mecánica (empleando grapadoras automáticas, sobre todo circulares en este tipo de intervenciones). La incidencia de dehiscencia anastomótica tras la reconstrucción digestiva de una esofagectomía se considera similar en ambas, (*Briel y cols. 2004; Honda y cols. 2013*) En el metaanálisis de 12 estudios randomizados publicado por Honda y cols. en 2013, se observó además que las anastomosis mecánicas producen más estenosis. (*Honda y cols. 2013*)

La anastomosis esofagogástrica puede localizarse a nivel mediastínico o cervical, siendo la anastomosis cervical la que se utilizó en nuestra serie. A pesar de que más del 98% de las dehiscencias de las anastomosis cervicales pueden ser tratadas con un drenaje en la cama del enfermo, algunos pacientes tienen complicaciones graves como la necrosis de plastia, abscesos mediastínicos o fístulas traqueo-bronquiales. (*Orringer y cols. 1999*) Tanto las anastomosis cervicales como las intratorácicas se consideran en la actualidad procedimientos igualmente seguros. (*Biere y cols. 2011; Walther y cols. 2003*) No obstante, y pese a que la evidencia disponible al respecto es escasa, las anastomosis cervicales podrían presentar mayor incidencia de dehiscencias y lesiones del nervio laríngeo recurrente. (*Biere y cols. 2011; Chang y cols. 2008*)

Es importante señalar que un metaanálisis reciente, que analiza 43 estudios y 5537 pacientes analiza la incidencia de dehiscencias anastomóticas en la EMI respecto de los abordajes abiertos. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos abordajes en incidencia de dehiscencias anastomóticas. (*Zhou 2015*)

---

En nuestra serie, la incidencia de lesiones del nervio laríngeo recurrente fue baja (14% transitorias, 2% permanentes). En el ensayo clínico de Biere y cols, la incidencia de esta complicación fue de 14% para el brazo de cirugía abierta y 2% para el de EMI. *(Biere y cols. 2012)*

### 5.3.2 - Complicaciones respiratorias.

La incidencia de complicaciones respiratorias observada fue del 30.2% (IC95% 19.5 - 43.5%). Esta cifra incluye los pacientes que presentaron una o varias de las siguientes complicaciones: neumonía, atelectasia, derrame pleural, neumotórax, insuficiencia respiratoria y SDRA. Al comparar los límites de confianza con la literatura, se aprecia que estos se incluyen en el rango publicado para la cirugía abierta, que abarca del 16 al 67%. *(Biere y cols. 2011; Inoue y cols. 2013; Schieman y cols. 2012)*

En el ensayo clínico TIME de 2012 las infecciones respiratorias postoperatorias fueron un 29% para la esofagectomía convencional y un 9% para el grupo de EMI. *(Biere y cols. 2012)* En el ensayo clínico CROSS, en el que se realizaron esofagectomías abiertas, la incidencia de complicaciones respiratorias fue del 46% y del 44% en los grupos con y sin neoadyuvancia previa, respectivamente. *(van Hagen y cols. 2012)* No obstante, tras revisar el protocolo del estudio *(van Heijly cols. 2008)* no se encuentra definición alguna sobre qué complicaciones incluye esta variable. La reducción del dolor postoperatorio, con la mejora concomitante de la mecánica respiratoria y la movilización precoz son una ventaja del abordaje mínimamente invasivo, *(Delgado y cols. 2006)* lo que ayudaría a justificar esta menor incidencia de complicaciones respiratorias en el trabajo de Biere y cols.

En el mismo sentido, se ha observado que el desarrollo de este tipo de complicaciones parece más frecuente en los abordajes que incluyen una toracotomía que en el abordaje transhiatal abierto y en las técnicas mínimamente invasivas. *(Biere y cols. 2012; Hulscher y cols. 2002)* La realización de fisioterapia respiratoria preoperatoria y la utilización de la toracoscopia en prono también reducen la incidencia de estas complicaciones. *(Biere y cols. 2012; Inoue y cols. 2013)* Varios son los factores que parecen favorecer la posición del paciente en pronación para el abordaje torácico en una esofagectomía. A diferencia del abordaje en decúbito lateral izquierdo, el mediastino permanece en su posición medial habitual, y el tórax y el abdomen no soportan tanta compresión. *(Overholt y Woods 1947)* Al no precisar la ventilación de un solo pulmón, se reduce el shunt arteriovenoso mejorando la oxigenación sanguínea, y también la formación de atelectasias del pulmón colapsado. *(Overholt y Woods 1947; Grogan y Jones 2008; Yatabe y cols. 2010)*

Estas teóricas ventajas parecen justificar las observaciones en series recientes de EMI en posición prona, en las que las tasas de complicaciones pulmonares parecen ser menores que las obtenidas en decúbito lateral izquierdo. *(Luketich y cols. 2012; Palanivelu y cols. 2006; Yatabe y cols. 2010)* En la revisión sistemática publicada por Markar y cols. se sugiere que el abordaje mínimamente invasivo en decúbito prono reduce las complicaciones pulmonares y la pérdida sanguínea, permitiendo además aumentar el recuento ganglionar respecto al abordaje en decúbito lateral. En este artículo se expone que la pronación permite una mejor exposición de la aorta, pericardio y carina; y además,

---

dado que la retracción pulmonar no es necesaria, la menor manipulación de este órgano durante la intervención reduciría las complicaciones respiratorias posteriores. *(Markar y cols. 2015)*

Es importante recordar que, como ocurre en las otras complicaciones, los trabajos que abordan las complicaciones respiratorias son poco homogéneos en cuanto a su definición y consideración. Así pues, los datos sobre su incidencia deben ser tomados con cautela al realizar análisis comparativos. Como ha sido comentado previamente, una de las dificultades más importantes en la realización de este trabajo ha sido la comparación de los eventos postoperatorios tras la realización de una EMI con la literatura existente. La ausencia de un sistema estandarizado para la recolección de las complicaciones después de una esofagectomía dificulta su comparación en los diferentes estudios. Recientemente, el grupo de consenso para las complicaciones esofágicas ECCG formado por 21 cirujanos esofágicos expertos de 14 países, publicó un nuevo sistema para definir y recoger las complicaciones perioperatorias de esta intervención. *(Low y cols. 2015)* Iniciativas como esta intentan estandarizar la recolección de datos para facilitar la comparación de estudios futuros.

#### **5.4 - Morbilidad a largo plazo.**

De los pacientes que sobrevivieron al tratamiento quirúrgico en nuestra serie, un 36% (18 de 50) presentaron complicaciones en el seguimiento a largo plazo. Pese a presentar diferentes grados de disfagia, nueve pacientes (18%) requirieron una o varias dilataciones endoscópicas, sin necesidad de tratamiento adicional (mediana 4, rango 2-9).

Una esofagectomía supone un procedimiento muy complejo que conlleva una alteración importante de la funcionalidad. Los resultados funcionales post-esofagectomía por displasia de alto grado en la Clínica Mayo reflejan la magnitud de la repercusión a largo plazo de una esofagectomía. Con un seguimiento medio de 5.3 años solamente el 13% de los pacientes permanecía completamente asintomáticos, un 15% presentaba síndrome de dumping, un 38% presentaba algún grado de disfagia y un 68% de reflujo. *(Headrick y cols. 2002)* Pese a que la mayor parte de las estenosis de la anastomosis esofagogastrica cervical pueden ser tratadas con dilataciones endoscópicas periódicas, la necesidad de realizarlas de forma continuada es poco satisfactoria para una intervención que trata de restaurar una óptima deglución. *(Orringer y cols. 1999)*

Además, los pacientes sometidos a una esofagectomía con anastomosis cervical pueden padecer otros desórdenes en la función digestiva, como regurgitación alimentaria con el decúbito causante de neumonías de repetición o manifestaciones en diferente grado de síndrome de dumping, aunque la práctica totalidad de estos casos se pueden manejar de forma satisfactoria con medidas dietéticas y fármacos. *(Orringer y cols. 1999)* Se ha objetivado en estudios prospectivos que los supervivientes a cinco años tras una esofagectomía por cáncer que presentan una complicación postoperatoria grave, presentan mayor disnea y problemas con la alimentación que los que no las habían padecido. *(Derogar y cols. 2012)*

---

## 6 - ANÁLISIS DE LA RECIDIVA TUMORAL.

### 6.1 - En la serie completa de pacientes.

La tasa de recidiva de los pacientes que presentaron resecciones quirúrgicas R0 y sobrevivieron al postoperatorio fue del 44.9%. Tras la revisión de la literatura, sólo han sido detectados nueve estudios que incluyen datos sobre recidiva tumoral tras una EMI, y su incidencia oscila entre el 1% y el 35%. (*Hanna y cols. 2012*) No obstante, el periodo de seguimiento entre ellos es variable y generalmente corto. Otras series similares a la nuestra en cuanto a las características de los pacientes, pero en los que se realizaron abordajes abiertos aportan tasas de recidiva del 49,2% (*López-Sebastián y cols. 2013*) y 50,9% (*Rodríguez-Camacho y cols. 2015*)

La presencia de ganglios metastatizados se ha considerado como el principal factor de riesgo de presentar recidiva tras una esofagectomía. (*Peyre y cols. 2008; López-Sebastián y cols. 2013; Smit y cols. 2010; Rodríguez-Camacho y cols. 2015*) Otros factores de riesgo descritos son la presencia de disfagia, el pT, el estadio pTNM y la ausencia de respuesta a la neoadyuvancia. (*Mariette y cols. 2003; Lee y cols. 2005; Meguid y cols. 2009; Kato y cols. 2005; Rodríguez-Camacho y cols. 2015*)

En nuestra serie, la presencia de ganglios metastatizados también se asoció a la recidiva en el estudio univariante, pero es el grado de diferenciación la única variable que alcanzó la significación estadística en el estudio multivariante. Sin embargo, el tipo de resección mayoritariamente realizado (transhiatal) y la escasa mediana de ganglios analizados puede condicionar que esta variable no alcanzara la significación estadística en nuestro estudio.

---

## 6.2 - En los pacientes sometidos a tratamiento multidisciplinar.

La tasa de recidiva en los pacientes que recibieron neoadyuvancia fue de un 48.7%. La localización de la recidiva en estos pacientes fue loco-regional en el 10.5%, a distancia en el 36.8% y mixta en el 52.6 %. En nuestro estudio, los que presentaron respuestas tumorales completas tuvieron un menor riesgo de recidiva. Este hallazgo ha sido igualmente observado en otros trabajos. *(Meguid y cols. 2009; López-Sebastián y cols. 2013)* En estos estudios se observó que la respuesta completa es el único factor protector frente a su aparición, que además se producía de forma más tardía. *(Meguid y cols. 2009)* En el presente análisis, la presencia de adenopatías afectas y el grado de diferenciación también han establecido asociaciones estadísticamente significativas con la aparición de recidiva tras el tratamiento multidisciplinar. Debido a ello, coincidimos con otros trabajos en que la biología tumoral y la quimio-sensibilidad son críticos en el pronóstico a largo plazo de los pacientes. *(Meguid y cols. 2009)*

## 6.3 - Patrones de recidiva.

Para el presente estudio se ha clasificado el patrón de recidiva de los pacientes en recidivas loco-regionales, a distancia y mixtas (ganglionares y a distancia). La localización de la recidiva en los pacientes de la serie se dividió en locorregional en el 22.7%, a distancia en el 27.2% y mixta en el 50%. Pese a que la división de las recidivas utilizada ha sido empleada previamente, *(Kato y cols. 2005)* otros grupos han propuesto separar la afectación locorregional en local y regional, *(Mariette y cols. 2003; Lee y cols. 2005)* aunque en ocasiones es difícil discernir entre los dos por las pruebas de imagen. La prevalencia de los diferentes patrones de recurrencia es muy variable en la literatura existente en la actualidad. En la revisión realizada por Kato y cols. las cifras de recidiva loco-regional varían entre el 22 y el 53%, las desarrolladas a distancia van del 22 al 75% y las mixtas de un 2 a un 50%. *(Kato y cols. 2005)* La detección de la recidiva tumoral aumenta con el paso del tiempo, esto hace que los datos de los diferentes estudios esten sesgados por las diferencias en los periodos de seguimiento. *(Matsubara y cols. 1996)* Además, la sensibilidad y disponibilidad de los diferentes métodos diagnósticos empleados en los estudios influyen también en su detección. *(Kato y cols. 2004)*

## 7 - SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO TRAS EMI. EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA DE NEOADYUVANCIA UTILIZADA. LIMITACIONES METODOLÓGICAS DE LOS ESTUDIOS

### 7.1 - Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer de esófago tratados mediante EMI.

La supervivencia a un año de los pacientes de la serie fue 79.2% y a cinco años 52.7%. Es un hecho conocido que la supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico de un cáncer de esófago es baja. En la *Tabla 5.1* siguiente se presentan datos de 2016 de la base de datos del American College of Surgeons Cancer Programs.

Tabla 5.1: Supervivencia actual por cáncer de esófago según la ACS Cancer Programs.

	1 año	3 años	5 años
Estadio I	73,2%	51,1%	40,5%
Estadio II	64,9%	32,1%	22,8%
Estadio III	50,2%	18,8%	12,5%
Estadio IV	23,9%	4,9%	2,8%

La literatura al respecto muestra datos dispares que complican la comparación entre las series existentes. En la revisión sistemática publicada por Hanna y cols. se objetiva una gran variabilidad en técnicas quirúrgicas y resultados perioperatorios. En muchos estudios el número de ganglios resecados fue muy inferior al recomendado para aumentar la supervivencia. (*Hanna y cols. 2012*) En una revisión sistemática la media de supervivencia a un año fue de un 83% y un 76.9% tras la realización de una EMI y un abordaje abierto, respectivamente. La supervivencia a cinco años para la EMI fue del 31.1%, mientras que para el abordaje abierto fue del 37.8%. (*Dantoc y cols. 2012*) El intervalo de confianza para esta variable obtenido en nuestro estudio osciló entre el 51.1 y el 54.2 %, cifras que pueden considerarse al menos similares a las obtenidas en la literatura para la cirugía abierta.

---

Un hecho que podría explicar los resultados favorables objetivados en nuestro estudio es el elevado número de pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante (79.2%), y que un 64.3% de ellos desarrollara respuestas completas o con tumor residual menor del 10%. La neoadyuvancia permite reseca tumores con menor estadío de los que se hubiesen resecado de haberse intervenido directamente. *(Fiorica y cols. 2004)* En el estudio CROSS se justificó la mayor tasa de resecciones R0 observada en el grupo con neoadyuvancia frente al de tratamiento quirúrgico en exclusiva por la sustancial regresión tumoral obtenida (29%). *(van Hagen y cols. 2012)* Adicionalmente, el 20.7% de nuestros pacientes presentaba un estadío pI, lo que podría justificar el buen pronóstico a largo plazo observado en ellos.

## **7.2 - Factores pronósticos asociados a la supervivencia tras EMI por cáncer de esófago.**

En la serie completa de EMI por cáncer de esófago, incluyendo pacientes con y sin neoadyuvancia previa, las variables relacionadas de forma significativa con la supervivencia fueron la respuesta completa (ypT0N0) el pT, el pN y el grado de diferenciación. De este modo, nuestros resultados infieren que los tumores con menor invasión de la pared, de bajo grado, sin afectación ganglionar o en los que la quimiorradioterapia preoperatoria ha eliminado el tumor, tienen mejor pronóstico.

La presencia de una respuesta completa tumoral también ha sido asociada previamente a una mayor supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes sometidos a tratamiento multidisciplinar para el cáncer de esófago. *(Meredith y cols. 2010)* Otros factores relacionados observados en el estudio, como la presencia de metástasis ganglionares (además de su número) también han sido referidos previamente, junto al grado de invasión del tumor o el tipo celular. *(Peyre y cols. 2008)*

En nuestro estudio, los pacientes pT0 y pT1 presentan supervivencias a cinco años de 72,8 y 71,8%, respectivamente, hecho concordante con las observaciones previas de que los tumores con estadios precoces (0-I) se relacionan con mayor supervivencia tras una esofagectomía. *(Orringer y cols. 1999)* El grado de diferenciación tumoral, aunque menos estudiado, también se ha postulado como un factor determinante para el pronóstico a largo plazo de los pacientes. *(Kim y cols. 2011)*

---

Existen factores biológicos, que si bien parecen influir en la supervivencia global del cáncer de esófago, no se han tenido en cuenta hasta ahora en la toma de decisiones ni tampoco son evaluados en el presente estudio. Algunos ejemplos son la invasión linfovascular, (*von Rahden y cols. 2005; Chen y cols. 2015*) los perfiles de expresión génica y el número de copias, (*Penathur y cols. 2013; Ong y cols. 2013; Davison y cols. 2014*) las proteínas mucin-core, (*Davison y cols. 2014*) los niveles de factores angiogénicos y de crecimiento, (*Park y cols. 2014*) los inhibidores de la apoptosis, (*Malhotra y cols. 2013*) la expresión celular de los receptores de EPO, (*Rades y cols. 2014*) los niveles preoperatorios de albúmina y fibrinógeno plasmáticos, (*Matsuda y cols. 2015*) y las patrones de señalización celular. (*Singhi y cols. 2015*)

La influencia del abordaje quirúrgico sobre la supervivencia a largo plazo tras una esofagectomía por cáncer de esófago continua aún en discusión. En el único estudio randomizado con seguimiento a cinco años que compara las dos técnicas abiertas transhiatal o transtorácica para el tratamiento del cáncer de esófago, realizado por Omloo y cols. no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global. Sin embargo, en el análisis por subgrupos sí se encontró una tendencia hacia una mayor supervivencia para los pacientes con neoplasias de esófago distal que fueron intervenidos mediante un abordaje transtorácico. (*Omloo y cols. 2007*) No obstante, un estudio posterior, sobre 868 pacientes de la SEER database, confería al abordaje transhiatal una ventaja sobre el transtorácico en la supervivencia temprana, sin diferencias a largo plazo entre los dos abordajes. (*Chang y cols. 2008*) En todo caso las diferencias entre los dos abordajes, de existir, serían escasas.

---

### 7.3- Factores pronósticos asociados a la supervivencia tras tratamiento neoadyuvante y EMI.

La supervivencia a un año de los pacientes con tratamiento neoadyuvante y EMI posterior fue de 78.4%, similar a la cifra global de la serie. La supervivencia a los cinco años fue del 50% (IC 95% 48.2 - 53.7%), con una tasa de respuestas completas de un 40.5%. La supervivencia mediana en el estudio CROSS fue 49.4 meses en el grupo que recibió tratamiento multimodal tras un 29% de respuestas completas, el beneficio observado en la supervivencia fue mayor en pacientes con carcinomas epidermoides que presentaban mayor porcentaje de respuestas completas (49% vs. 23%). (*van Hagen y cols. 2012*) En otro estudio en el que fue administrada una combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo, como la del presente estudio, se presentó una tasa de respuestas completas del 40%, con una supervivencia a cinco años del 39%. (*Tepper y cols. 2008*)

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta completa patológica y la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a tratamiento multimodal por cáncer de esófago. Aunque son escasos los estudios sobre factores pronósticos en pacientes a los que se realiza tratamiento multimodal por cáncer de esófago, se aprecia que los pacientes con respuestas completas presentan una supervivencia 33-36% mayor que los que presentan tumor residual. (*Scheer y cols. 2011*) En nuestro estudio, los pacientes con respuesta completa tumoral al tratamiento neoadyuvante presentaban una supervivencia a 5 años mayor del 70%. En otros trabajos, también se han observado supervivencias a largo plazo satisfactorias (48%) en estos pacientes. (*Orringer y cols. 1999*)

El grado de diferenciación está reconocido como un importante factor pronóstico, y como tal modifica la estadificación tumoral en la clasificación TNM AJCC 2010, (*Rice y cols. 2010*) que fue realizada a partir de pacientes tratados sin neoadyuvancia. La asociación del grado de diferenciación tumoral y del grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia con la supervivencia a largo plazo, en pacientes a los que se realiza tratamiento multidisciplinar por cáncer de esófago, no había sido descrita en la literatura hasta la realización del presente trabajo.

---

## 8 - OTRAS ESTRATEGIAS COMPLEMENTARIAS O DIFERENTES A LA CIRUGÍA. QUIMIO-RADIOTERAPIA EXCLUSIVA. TRATAMIENTOS ADYUVANTES.

### 8.1 - Quimio-radioterapia radical para tratar el carcinoma epidermoide.

Algunos estudios han situado en primera línea a la quimio-radioterapia radical como alternativa a la neoadyuvancia seguida de cirugía para el tratamiento del carcinoma epidermoide de esófago. *(Stahl y cols. 2005; Bedenne y cols. 2007)* No obstante, la estrategia de administrar quimio-radioterapia radical con una cuidadosa evaluación de la respuesta, tanto radiológica como endoscópica, está ganando aceptación para este tipo de tumores.

En nuestro trabajo no se incluyó la estadificación post-neoadyuvancia con PET-TC. Esta exploración no se encontraba disponible en nuestro centro en gran parte del periodo de estudio, y fue realizada en pacientes aislados. No obstante, el PET no ha demostrado ser un buen predictor de respuesta a la neoadyuvancia, *(Kwee 2010)* y el PET-TC presenta una utilidad limitada para determinar la respuesta tumoral locorregional. *(Bruzzi y cols. 2007)* Además, la sensibilidad de las diferentes pruebas para detectar una teórica respuesta completa tumoral es limitada. La endoscopia, a la que puede añadirse la biopsia o ecografía (ecoendoscopia), tampoco consigue proporcionar una buena re-estadificación post-neoadyuvancia. *(Sarkaria y cols. 2009; Schneider y cols. 2008)*

En el estudio de Cheedella y cols. se analizó una muestra de 284 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante y esofagectomía. Un 77% de los pacientes había presentado una respuesta clínica completa tras el tratamiento neoadyuvante (endoscopia y biopsia negativa sin evidencia de enfermedad local ni a distancia tras realizar un PET). Sin embargo, sólo el 31% de estos pacientes presentó respuesta completa patológica tras la esofagectomía (especificidad del 29,8%). *(Cheedella y cols. 2013)* En vista de lo anterior, en la actualidad no se puede considerar suficientemente fiable la respuesta clínica a la neoadyuvancia como predictora de la respuesta completa patológica objetivada tras el análisis de la pieza de resección. Las guías clínicas actuales de la ESMO y la NCCN recomiendan la realización de una esofagectomía tras tratamiento neoadyuvante, independientemente de la respuesta clínica observada, a todo paciente que sea candidato a ella. *(Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015)*

---

## 8.2 - Efectividad de la quimioterapia adyuvante.

La quimiorradioterapia adyuvante no fue empleada en los pacientes de nuestro estudio. El uso de quimioterapia postoperatoria adyuvante sí se ha recomendado en pacientes en los que se emplea la cirugía de inicio (sin neoadyuvancia previa) si se clasifican en el estudio histopatológico posterior como pT3 o pN+, y también en aquellos que se clasifican como pT2N0 de alto riesgo (pobrementemente diferenciados, invasión linfo- o neurovascular, pacientes jóvenes) (*Kleinberg y cols. 2003*) o en pacientes con resecciones R1 o R2.

No existen actualmente recomendaciones basadas en alto grado de evidencia para la administración de quimioterapia adyuvante a pacientes con tratamiento multidisciplinar previo. (*Lordick y cols. 2016; Jang y cols. 2015*) No obstante, si se revisan los resultados de nuestro estudio se objetivan varios factores relacionados con un pronóstico muy desfavorable, como los tumores pobrementemente diferenciados, con escasa respuesta a neoadyuvancia o con adenopatías patológicas.

En nuestra opinión este grupo de pacientes, debido a su mal pronóstico, podría ser candidato a un tratamiento adyuvante que intentase aumentar su supervivencia. Sin embargo, es un hecho conocido que la esofagectomía produce un gran impacto en la calidad de vida a corto y medio plazo. La capacidad funcional disminuye sensiblemente tras la intervención, y hay que esperar entre 6 y 9 meses para la recuperación potencial del estado preoperatorio del paciente. (*Goldfarb y cols. 2010*) Esta demora en la recuperación, unida al hecho de que un número no desdénable de pacientes presentarán problemas residuales digestivos y respiratorios permanentes, complica la potencial tolerabilidad a los tratamientos con intención adyuvante.

---

## 9 - LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados se extrajeron de una serie retrospectiva de pacientes diagnosticados de neoplasia de esófago resecados mediante abordaje mínimamente invasivo. Así pues, los resultados no son generalizables a la totalidad de pacientes diagnosticados de cáncer de esófago o a aquellos tratados con otras técnicas.

El reducido tamaño muestral también dificulta la generalización de nuestros resultados. No obstante, son escasas las series sobre resultados a largo plazo en pacientes diagnosticados de cáncer de esófago e intervenidos mediante EMI que superan los 80 pacientes. (*Berrisford y cols. 2008*) Aún son menos las que refieren datos sobre supervivencia a cinco años.

Pese a que el método recomendado en la actualidad para la estadificación locorregional del cáncer de esófago pre-tratamiento es la eco-endoscopia con toma de biopsias por punción guiada, en la mayor parte de los pacientes presentados en el trabajo esta técnica no se realizó al no estar disponible en esos momentos en nuestro centro. La afectación ganglionar en nuestros pacientes sólo pudo ser confirmada en el estudio anatomopatológico post-quirúrgico. El diagnóstico de cáncer de esófago con invasión local o locorregional potencialmente resecable, y por consiguiente la indicación de tratamiento multimodal, se basó en el criterio de invasión transmural obtenido tras la realización de TC y en la presencia de adenopatías sospechosas de malignidad con esta técnica o con el PET.

Nuestro grupo fue uno de los pioneros en nuestro país, y a nivel mundial, en emplear las técnicas mínimamente invasivas para tratar el cáncer de esófago (1998), cuando su efectividad y sus indicaciones no estaban claramente establecidas. El instrumental quirúrgico también ha evolucionado, la costosa disección completa con disectores monopolares de los primeros casos se ha agilizado con los bisturíes ultrasónicos y bipolares. Para minimizar los potenciales sesgos que la curva de aprendizaje y de las diferencias en instrumental, los primeros casos intervenidos con técnicas mínimamente invasivas no se han incluido en el estudio.

La introducción de la toracoscopia ha supuesto una evolución en el tratamiento del cáncer de esófago, permitiendo realizar un abordaje mínimamente invasivo exclusivo en tumores de esófago torácico medio. Previamente, estos abordajes se limitaban a la laparoscopia en tumores de UEG o localizados en el esófago torácico inferior. Para tumores más proximales, la cirugía laparoscópica podía emplearse asociada a una toracotomía como parte de un abordaje mixto. En nuestro grupo se realizan disecciones toracoscópicas desde 2007. Con el propósito de incluir pacientes exclusivamente tratados con abordaje mínimamente invasivo, la inclusión de pacientes intervenidos antes de 2007 se limitó a los que presentaban tumores de esófago abdominal o torácico inferior y fueron tratados exclusivamente con laparoscopia.

---

## 10 - ASPECTOS QUE PERMANECEN EN CONTROVERSA.

En el único estudio aleatorizado que compara la EMI con la esofagectomía convencional, el abordaje mínimamente invasivo presentó una tasa de infecciones respiratorias postquirúrgicas inferior, con menor estancia hospitalaria y en intensivos. *(Biere y cols. 2012)* Hay que tener en cuenta que este trabajo está considerado como el que aporta mayor evidencia científica (grado 1B) en la comparación de los resultados postoperatorios entre la cirugía convencional y la mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer de esófago.

En nuestra serie, la morbilidad respiratoria fue del 26,9% y la global del 41,5%, ambas presentan intervalos de confianza que se encuentran dentro del rango referido en la literatura para la cirugía abierta. En los últimos años se han publicado tres meta-análisis que intentan determinar el papel de la EMI en la reducción de la morbimortalidad postoperatoria para el tratamiento del cáncer de esófago. En el realizado por Nagpal y cols. se incluyeron 12 estudios comparando ambas técnicas, y se objetivó una menor pérdida sanguínea, estancia hospitalaria y morbilidad respiratoria y global en la EMI. *(Nagpal y cols. 2010)* El metaanálisis de Sgourakis y cols. se exponen conclusiones similares. *(Sgourakis y cols. 2010)*

En el trabajo de Biere, que revisa 10 estudios, se concluye que la recuperación post-esofagectomía es más rápida tras la EMI, hecho que asociaría potencialmente una menor morbimortalidad. *(Biere y cols. 2009)* En la revisión realizada por Low *(2013)*, se aprecia una reducción de la morbilidad postoperatoria en EMI, que además no presenta un aumento del riesgo de dehiscencia al compararla con el abordaje abierto. Sin embargo, los tres meta-análisis anteriormente presentados se componen exclusivamente de estudios de casos y controles, por lo que presentan un nivel de evidencia bajo. Sus resultados, indican el interés de la realización de estudios prospectivos enfocados en los resultados perioperatorios inmediatos y en el impacto oncológico de la EMI respecto a la esofagectomía convencional.

Pese a que en la serie presentada se han obtenido unos resultados satisfactorios en cuanto a supervivencia a largo plazo, los resultados deben ser interpretados con cautela. La evidencia disponible en cuanto a estudios prospectivos que comparen los diferentes esquemas de quimio-radioterapia preoperatoria como tratamiento multidisciplinar del cáncer de esófago es escasa.

---

Sólo muy recientemente fueron publicados los resultados a largo plazo del único estudio aleatorizado que compara la EMI con la esofagectomía abierta convencional. La supervivencia combinada a 3 años fue del 40.4% para el abordaje abierto y 50.5% para la EMI, mientras que la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 35.9% para el abierto y 40.2% para la EMI. No obstante y a la vista de nuestros resultados, la respuesta patológica a la neoadyuvancia es un factor clave en la supervivencia; y la imposibilidad de identificarla preoperatoriamente (y aleatorizarla) podría complicar la capacidad de un estudio aleatorizado para establecer diferencias entre ambos tratamientos.

En una reciente revisión sistemática no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a largo plazo entre la EMI y los abordajes tradicionales abiertos. (*Dantoc y cols. 2012*) Este hallazgo coincide con el del único estudio comparativo retrospectivo entre EMI y esofagectomía convencional que reporta supervivencia a 5 años, sin objetivar diferencias significativas entre los dos grupos a estudio (EMI:57%; Esofagectomía convencional: 55%). (*Osugi y cols. 2003*) En estos momentos no existe ningún estudio prospectivo entre abordajes abiertos y EMI formando parte de esquemas de tratamiento multimodal que evalúe las diferencias en la supervivencia a largo plazo entre ambos.







## **VI - CONCLUSIONES**



---

La esofagectomía mínimamente invasiva constituye una alternativa con similar morbi-mortalidad perioperatoria y supervivencia a largo plazo frente a las resecciones convencionales abiertas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago.

La presencia de comorbilidades, expresada con un índice de Charlson 4+, se relacionó de forma significativa con la morbilidad postoperatoria.

Entre los pacientes sometidos a tratamiento multimodal, la tasa de respuesta completa fue de 40.5%, y la supervivencia a cinco años de 50%.

En estos pacientes, los factores que se relacionaron con la supervivencia fueron el grado de diferenciación tumoral, el grado de respuesta a la neoadyuvancia (Becker modificado), y la presencia de respuesta completa tumoral.

El grado de diferenciación tumoral, además, fue la única variable relacionada significativamente con la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante.



---

## Conclusions (English version)

Minimally invasive esophagectomy is an alternative with similar perioperative morbimortality and long-term survival than conventional open resections for the surgical treatment of esophageal cancer.

The presence of comorbidities (Charlson score 4+) is significantly associated with postoperative morbidity.

Within patients undergoing multimodal treatment, complete response rate was 40.5% and 5-years overall survival 50%.

In these patients the following factors were associated with overall survival: tumor grade, pathologic response to neoadjuvant therapy, and the presence of tumoral sterilization.

Tumor differentiation grade was also the only variable associated with cancer regression and the presence of tumoral sterilization after preoperative chemoradiotherapy.



---



## **VII - BIBLIOGRAFÍA**





- 
- Adelstein, D.J., Rice, T.W., Rybicki, L.A., Saxton, J.P., Videtic, G.M.M., Murthy, S.C., et al., 2009. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1264–1269.
- AJCC Cancer Staging Manual. 2014. Accessed August 13. <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0>.
- Appelqvist, P., Salmo, M., 1980. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer* 45, 2655–2658.
- Atkins, B.Z., Shah, A.S., Hutcheson, K.A., Mangum, J.H., Pappas, T.N., Harpole, D.H., D'Amico, T.A., 2004. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 78, 1170–1176.
- Baba, M., Natsugoe, S., Shimada, M., Nakano, S., Noguchi, Y., Kawachi, K., et al., 1999. Does hoarseness of voice from recurrent nerve paralysis after esophagectomy for carcinoma influence patient quality of life? *J. Am. Coll. Surg.* 188, 231–236.
- Backemar, L., Lagergren, P., Johar, A., Lagergren, J., 2015. Impact of co-morbidity on mortality after oesophageal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 102, 1097–1105.
- Bailey, S.H., Bull, D.A., Harpole, D.H., Rentz, J.J., Neumayer, L.A., Pappas, T.N., et al., 2003. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann. Thorac. Surg.* 75, 217–222; discussion 222.
- Barnes, J.A., Willingham, F.F., 2015. Endoscopic Management of Early Esophageal Cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* 49, 638–646.
- Becker, K., Mueller, J.D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Böttcher, K., Siewert, J.R., Höfler, H., 2003. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98, 1521–1530.
- Bedenne, L., Michel, P., Bouché, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., 2007. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol.* 25, 1160–1168.
- Berrisford, R.G., Wajed, S.A., Sanders, D., Rucklidge, M.W.M., 2008. Short-term outcomes following total minimally invasive oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 95, 602–610.
- Bhutani, M.S., Hawes, R.H., Hoffman, B.J., 1997. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest. Endosc.* 45, 474–479.
- Biere, S.S. a. Y., Cuesta, M.A., van der Peet, D.L., 2009. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chir.* 64, 121–133.
- Biere, S.S. a. Y., Maas, K.W., Cuesta, M.A., van der Peet, D.L., 2011. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Surg.* 28, 29–35.

- 
- Biere, S.S.A.Y., van Berge Henegouwen, M.I., Maas, K.W., Bonavina, L., Rosman, C., Roig, J., et al., 2012. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379, 1887–1892.
- Birkmeyer, J.D., Siewers, A.E., Finlayson, E.V.A., Stukel, T.A., Lucas, F.L., Batista, I., et al., 2002. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 346, 1128–1137.
- Blencowe, N.S., Strong, S., McNair, A.G.K., Brookes, S.T., Crosby, T., Griffin, S.M., Blazeby, J.M., 2012. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann. Surg.* 255, 658–666.
- Bollschweiler, E., Wolfgarten, E., Gutschow, C., Hölscher, A.H., 2001. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 92, 549–555.
- Bosset, J.F., Gignoux, M., Triboulet, J.P., Tiret, E., Manton, G., Elias, D., et al., 1997. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 337, 161–167.
- Boyle, N.H., Pearce, A., Hunter, D., Owen, W.J., Mason, R.C., 1999. Intraoperative scanning laser Doppler flowmetry in the assessment of gastric tube perfusion during esophageal resection. *J. Am. Coll. Surg.* 188, 498–502.
- Briel, J.W., Tamhankar, A.P., Hagen, J.A., DeMeester, S.R., Johansson, J., Choustoulakis, E., et al., 2004. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J. Am. Coll. Surg.* 198, 536–541–542.
- Brown, L.M., Hoover, R., Gridley, G., Schoenberg, J.B., Greenberg, R.S., Silverman, D.T., et al., 1997. Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among Black and White men in the United States. *Cancer Causes Control CCC* 8, 605–609.
- Bruzzi, J.F., Swisher, S.G., Truong, M.T., Munden, R.F., Hofstetter, W.L., Macapinlac, H.A., et al., 2007. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer* 109, 125–134.
- Buttar, N.S., Wang, K.K., Sebo, T.J., Riehle, D.M., Krishnadath, K.K., Lutzke, L.S., Anderson, M.A., Petterson, T.M., Burgart, L.J., 2001. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 120, 1630–1639.
- Cardwell, C.R., Abnet, C.C., Cantwell, M.M., Murray, L.J., 2010. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 304, 657–663.
- Castro, C., Bosetti, C., Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, et al., 2014. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann. Oncol.* 25, 283–290.

- 
- Catalano, M.F., Sivak, M.V., Rice, T., Gragg, L.A., Van Dam, J., 1994. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest. Endosc.* 40, 442–446.
- Chadwick, G., Groene, O., Markar, S.R., Hoare, J., Cromwell, D., Hanna, G.B., 2014. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest. Endosc.* 79, 718–731.e3.
- Chak, A., Lee, T., Kinnard, M.F., Brock, W., Faulx, A., Willis, J., et al., 2002. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 51, 323–328.
- Chandrasoma, P., 2008. What is adenocarcinoma of the esophagogastric junction? *Am. J. Gastroenterol.* 103, 492–493.
- Chandrasoma, P., 2005. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology* 46, 361–373.
- Chandrasoma, P., Makarewicz, K., Wickramasinghe, K., Ma, Y., Demeester, T., 2006. A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Hum. Pathol.* 37, 40–47.
- Chandrasoma, P., Wickramasinghe, K., Ma, Y., DeMeester, T., 2007. Adenocarcinomas of the distal esophagus and "gastric cardia" are predominantly esophageal carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 31, 569–575.
- Chang, A.C., Ji, H., Birkmeyer, N.J., Orringer, M.B., Birkmeyer, J.D., 2008. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 85, 424–429.
- Chang-Claude, J., Becher, H., Blettner, M., Qiu, S., Yang, G., Wahrendorf, J., 1997. Familial aggregation of oesophageal cancer in a high incidence area in China. *Int. J. Epidemiol.* 26, 1159–1165.
- Charlson, M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., Gold, J., 1994. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 47, 1245–1251.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383.
- Cheedella, N.K.S., Suzuki, A., Xiao, L., Hofstetter, W.L., Maru, D.M., Taketa, T., et al., 2013. Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Ann. Oncol.* 24, 1262–1266.
- Chen, W.-H., Huang, Y.-L., Chao, Y.-K., Yeh, C.-J., Chang, H.-K., Tseng, C.-K., et al., 2015. Prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 338–343.
- Coleman, H.G., Murray, L.J., Hicks, B., Bhat, S.K., Kubo, A., Corley, D.A., et al., 2013. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 71, 474–482.

- 
- Connors, R.C., Reuben, B.C., Neumayer, L.A., Bull, D.A., 2007. Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 205, 735–740.
- Cook, M.B., Kamangar, F., Whiteman, D.C., Freedman, N.D., Gammon, M.D., Bernstein, L., Brown, L.M., et al., 2010. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J. Natl. Cancer Inst.* 102, 1344–1353.
- Crucitti, P., Mangiameli, G., Petitti, T., Condoluci, A., Rocco, R., Gallo, I.F., Longo, F., et al., 2016. Does prophylactic ligation of the thoracic duct reduce chylothorax rates in patients undergoing oesophagectomy? A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 50, 1019–1024.
- Cuesta, M.A., Biere, S.S.A.Y., van Berge Henegouwen, M.I., van der Peet, D.L., 2012. Randomised trial, Minimally Invasive Oesophagectomy versus open oesophagectomy for patients with resectable oesophageal cancer. *J. Thorac. Dis.* 4, 462–464.
- Dai, Y., Li, C., Xie, Y., Liu, X., Zhang, J., Zhou, J., et al., 2014. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005048.
- Dantoc, M.M., Cox, M.R., Eslick, G.D., 2012. Does minimally invasive esophagectomy (MIE) provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 16, 486–494.
- Davison, J.M., Ellis, S.T., Foxwell, T.J., Luketich, J.D., Gibson, M.K., Kuan, S.-F., et al., 2014a. MUC2 expression is an adverse prognostic factor in superficial gastroesophageal adenocarcinomas. *Hum. Pathol.* 45, 540–548.
- Davison, J.M., Yee, M., Krill-Burger, J.M., Lyons-Weiler, M.A., Kelly, L.A., Sciulli, C.M., et al., 2014b. The degree of segmental aneuploidy measured by total copy number abnormalities predicts survival and recurrence in superficial gastroesophageal adenocarcinoma. *PloS One* 9, e79079.
- Dawsey, S.M., Fleischer, D.E., Wang, G.Q., Zhou, B., Kidwell, J.A., Lu, N., et al., 1998. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 83, 220–231.
- Delgado Gomis, F., Gómez Abril, S.A., Martínez Abad, M., Guallar Rovira, J.M., 2006. Assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy for the treatment of esophageal cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 8, 185–192.
- DeMeester, S.R., 2006a. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 13, 12–30.
- DeMeester, S.R., 2006b. Colonic Interposition for Benign Disease. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 11, 232–249.
- Derogar, M., Orsini, N., Sadr-Azodi, O., Lagergren, P., 2012. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J. Clin. Oncol.* 30, 1615–1619.

- 
- Desai, T.K., Krishnan, K., Samala, N., Singh, J., Cluley, J., Perla, S., et al., 2012. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 61, 970–976.
- Diden, P., Penning, C., Masclee, A. a. M., 2006. Octreotide therapy in dumping syndrome: Analysis of long-term results. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 24, 1367–1375.
- Dikken, J.L., van Sandick, J.W., Allum, W.H., Johansson, J., Jensen, L.S., Putter, H., et al., 2013. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br. J. Surg.* 100, 83–94.
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.-A., 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 240, 205–213.
- Dolan, J.P., Kaur, T., Diggs, B.S., Luna, R.A., Schipper, P.H., Tieu, B.H., et al., 2013. Impact of comorbidity on outcomes and overall survival after open and minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Surg. Endosc.* 27, 4094–4103.
- Donington, J.S., 2006. Functional conduit disorders after esophagectomy. *Thorac. Surg. Clin.* 16, 53–62.
- Dunbar, K.B., Spechler, S.J., 2012. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 850–862; quiz 863.
- Ell, C., May, A., Pech, O., Gossner, L., Guenter, E., Behrens, A., Nachbar, L., et al., 2007. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest. Endosc.* 65, 3–10.
- Ellis, F.H., Gibb, S.P., Watkins, E., 1983. Esophagogastrectomy. A safe, widely applicable, and expeditious form of palliation for patients with carcinoma of the esophagus and cardia. *Ann. Surg.* 198, 531–540.
- Engel, L.S., Chow, W.-H., Vaughan, T.L., Gammon, M.D., Risch, H.A., Stanford, J.L., et al., 2003. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 1404–1413.
- Falk, G.W., 2015. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 29, 125–138.
- Findlay, J.M., Middleton, M.R., Tomlinson, I., 2016. Genetic Biomarkers of Barrett's Esophagus Susceptibility and Progression to Dysplasia and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.* 61, 25–38.
- Fiorica, F., Di Bona, D., Schepis, F., Licata, A., Shahied, L., Venturi, A., et al., 2004. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53, 925–930.
- Gaur, P., Hofstetter, W.L., Bekele, B.N., Correa, A.M., Mehran, R.J., Rice, D.C., et al., 2010. Comparison Between Established and the Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Staging Systems. *Ann. Thorac. Surg.* 89, 1797–1804.e3.

- 
- Gebski, V., Burmeister, B., Smithers, B.M., Foo, K., Zalcborg, J., Simes, J., 2007. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8, 226–234.
- Goldfarb, M., Brower, S., Schwaitzberg, S.D., 2010. Minimally invasive surgery and cancer: controversies part 1. *Surg. Endosc.* 24, 304–334.
- Graham, D.Y., Schwartz, J.T., Cain, G.D., Gyorkey, F., 1982. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82, 228–231.
- Greenstein, A.J., Litle, V.R., Swanson, S.J., Divino, C.M., Packer, S., Wisnivesky, J.P., 2008. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. *Cancer* 112, 1239–1246.
- Grogan, E.L., Jones, D.R., 2008. VATS lobectomy is better than open thoracotomy: what is the evidence for short-term outcomes? *Thorac. Surg. Clin.* 18, 249–258.
- Hampel, H., Abraham, N.S., El-Serag, H.B., 2005. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* 143, 199–211.
- Hanna, G.B., Arya, S., Markar, S.R., 2012. Variation in the standard of minimally invasive esophagectomy for cancer--systematic review. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 24, 176–187.
- Headrick, J.R., Nichols, F.C., Miller, D.L., Allen, M.S., Trastek, V.F., Deschamps, C., et al., 2002. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 73, 1697-1702-1703.
- Hii, M.W., Smithers, B.M., Gotley, D.C., Thomas, J.M., Thomson, I., Martin, I., et al., 2013. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 100, 95–104.
- Hölscher, A.H., Bollschweiler, E., Schneider, P.M., Siewert, J.R., 1995. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 76, 178–186.
- Honda, M., Kuriyama, A., Noma, H., Nunobe, S., Furukawa, T.A., 2013. Hand-sewn versus mechanical esophagogastric anastomosis after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 257, 238–248.
- Hsu, H.-H., Chen, J.-S., Huang, P.-M., Lee, J.-M., Lee, Y.-C., 2004. Comparison of manual and mechanical cervical esophagogastric anastomosis after esophageal resection for squamous cell carcinoma: a prospective randomized controlled trial. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 25, 1097–1101.
- Hsu, P.-K., Huang, C.-S., Wang, B.-Y., Wu, Y.-C., Chou, T.-Y., Hsu, W.-H., 2013. The prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal cancer patients after transthoracic resection. *Ann. Thorac. Surg.* 96, 995–1001.
- Hulscher, J.B., Tijssen, J.G., Obertop, H., van Lanschot, J.J., 2001. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 72, 306–313.

- 
- Hulscher, J.B.F., van Sandick, J.W., de Boer, A.G.E.M., Wijnhoven, B.P.L., Tijssen, J.G.P., Fockens, P., et al., 2002. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 347, 1662–1669.
- Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A.M., Sørensen, H.T., Funch-Jensen, P., 2011. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 365, 1375–1383.
- Inoue, J., Ono, R., Makiura, D., Kashiwa-Motoyama, M., Miura, Y., Usami, M., et al., 2013. Prevention of postoperative pulmonary complications through intensive preoperative respiratory rehabilitation in patients with esophageal cancer. *Dis. Esophagus.* 26, 68–74.
- Iribarren, C., Tekawa, I.S., Sidney, S., Friedman, G.D., 1999. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 340, 1773–1780.
- Islami, F., Boffetta, P., Ren, J.-S., Pedoeim, L., Khatib, D., Kamangar, F., 2009. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int. J. Cancer.* 125, 491–524.
- Islami, F., Ren, J.-S., Taylor, P.R., Kamangar, F., 2009. Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 101, 1641–1647.
- Islami, F., Sheikhattari, P., Ren, J.S., Kamangar, F., 2011. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 22, 754–760.
- Jang, R., Darling, G., Wong, R.K.S., 2015. Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 13, 229–238.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 61, 69–90.
- Kassin, M.T., Owen, R.M., Perez, S.D., Leeds, I., Cox, J.C., Schnier, K., et al., 2012. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J. Am. Coll. Surg.* 215, 322–330.
- Kato, H., Fukuchi, M., Miyazaki, T., Nakajima, M., Kimura, H., Faried, A., et al., 2005. Classification of Recurrent Esophageal Cancer after Radical Esophagectomy with Two- or Three-field Lymphadenectomy. *Anticancer Res.* 25, 3461–3467.
- Kato, H., Miyazaki, T., Nakajima, M., Fukuchi, M., Manda, R., Kuwano, H., 2004. Value of positron emission tomography in the diagnosis of recurrent oesophageal carcinoma. *Br. J. Surg.* 91, 1004–1009.
- Kawasaki, R., Sugimoto, K., Fujii, M., Miyamoto, N., Okada, T., Yamaguchi, M., et al., 2013. Therapeutic effectiveness of diagnostic lymphangiography for refractory postoperative chylothorax and chylous ascites: correlation with radiologic findings and preceding medical treatment. *AJR Am. J. Roentgenol.* 201, 659–666.

- 
- Kelsen, D.P., Ginsberg, R., Pajak, T.F., Sheahan, D.G., Gunderson, L., Mortimer, J., et al., 1998. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 339, 1979–1984.
- Khuri, S.F., Henderson, W.G., DePalma, R.G., Mosca, C., Healey, N.A., Kumbhani, D.J., 2005. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann. Surg.* 242, 326-341-343.
- Kim, J.Y., Correa, A.M., Vaporciyan, A.A., Roth, J.A., Mehran, R.J., Walsh, G.L., et al., 2012. Does the timing of esophagectomy after chemoradiation affect outcome? *Ann. Thorac. Surg.* 93, 207-212-213.
- Kim, T., Grobmyer, S.R., Smith, R., Ben-David, K., Ang, D., et al., 2011. Esophageal cancer--the five year survivors. *J. Surg. Oncol.* 103, 179–183.
- Kleinberg, L., Knisely, J.P.S., Heitmiller, R., Zahurak, M., Salem, R., Burtness, B., et al., 2003. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 328–334.
- Kos, S., Haueisen, H., Lachmund, U., Roeren, T., 2007. Lymphangiography: forgotten tool or rising star in the diagnosis and therapy of postoperative lymphatic vessel leakage. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 30, 968–973.
- Kubo, A., Corley, D.A., 2006. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 15, 872–878.
- Kubo, A., Corley, D.A., Jensen, C.D., Kaur, R., 2010. Dietary factors and the risks of oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. *Nutr. Res. Rev.* 23, 230–246.
- Kwee, R.M., 2010. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology* 254, 707–717.
- Lagarde, S.M., de Boer, J.D., ten Kate, F.J.W., Busch, O.R.C., Obertop, H., van Lanschot, J.J.B., 2008. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann. Surg.* 247, 71–76.
- Law, S.Y., Fok, M., Wong, J., 1996. Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: clinical implications. *Br. J. Surg.* 83, 107–111.
- Le Prise, E., Etienne, P.L., Meunier, B., Maddern, G., Ben Hassel, M., Gedouin, D., et al., 1994. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73, 1779–1784.
- Lee, S.J., Lee, K.S., Yim, Y.J., Kim, T.S., Shim, Y.M., Kim, K., 2005. Recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus after curative surgery: rates and patterns on imaging studies correlated with tumour location and pathological stage. *Clin. Radiol.* 60, 547–554.

- 
- Leers, J.M., DeMeester, S.R., Oezcelik, A., Klipfel, N., Ayazi, S., Abate, E., et al., 2011. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma: a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann. Surg.* 253, 271–278.
- Lerut, T., Moons, J., Coosemans, W., Van Raemdonck, D., De Leyn, P., Decaluwé, H., et al., 2009. 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.* 250, 798–807.
- Lewis, I., 1946. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br. J. Surg.* 34, 18–31.
- Licht, E., Markowitz, A.J., Bains, M.S., Gerdes, H., Ludwig, E., Mendelsohn, R.B., et al., 2016. Endoscopic Management of Esophageal Anastomotic Leaks After Surgery for Malignant Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 101, 301–304.
- Lieberman, M.D., Shriver, C.D., Bleckner, S., Burt, M., 1995. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 109, 130–138; discussion 139.
- Liu, J., Wang, J., Leng, Y., Lv, C., 2013. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int. J. Cancer J.* 133, 473–485.
- López-Sebastián, J., Martí-Obiol, R., López-Mozos, F., Ortega-Serrano, J., 2013. Recurrence of esophageal cancer after R0 surgery. Risk factors and evolution. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 105, 318–325.
- Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R., Arnold, D., ESMO Guidelines Committee, 2016. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27, v50–v57.
- Low, D.E., 2013. Evolution in surgical management of esophageal cancer. *Dig. Dis. Basel Switz.* 31, 21–29.
- Low, D.E., Alderson, D., Cecconello, I., Chang, A.C., Darling, G.E., D'Journo, X.B., et al., 2015. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann. Surg.* 262, 286–294.
- Low, D.E., Kunz, S., Schembre, D., Otero, H., Malpass, T., Hsi, A., et al., 2007. Esophagectomy--it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 11, 1395–1402; discussion 1402.
- Lowe, V.J., Booya, F., Fletcher, J.G., Nathan, M., Jensen, E., Mullan, B., et al., 2005. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol. Imaging Biol.* 7, 422–430.

- 
- Lu, C.-L., Lang, H.-C., Luo, J.-C., Liu, C.-C., Lin, H.-C., Chang, F.-Y., et al., 2010. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control* 21, 269–274.
- Luketich, J.D., Pennathur, A., Awais, O., Levy, R.M., Keeley, S., Shende, M., et al., 2012. Outcomes After Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann. Surg.* 256, 95–103.
- Malhotra, U., Zaidi, A.H., Kosovec, J.E., Kasi, P.M., Komatsu, Y., Rotoloni, C.L., et al., 2013. Prognostic value and targeted inhibition of survivin expression in esophageal adenocarcinoma and cancer-adjacent squamous epithelium. *PloS One* 8, e78343.
- Mamidanna, R., Bottle, A., Aylin, P., Faiz, O., Hanna, G.B., 2012. Short-term outcomes following open versus minimally invasive esophagectomy for cancer in England: a population-based national study. *Ann. Surg.* 255, 197–203.
- Mariette, C., Balon, J.-M., Piessen, G., Fabre, S., Van Seuningen, I., Triboulet, J.-P., 2003. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 97, 1616–1623.
- Mariette, C., Piessen, G., Briez, N., Triboulet, J.P., 2008. 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.* 247, 365–371.
- Markar, S.R., Gronnier, C., Pasquer, A., Duhamel, A., Beal, H., Théreaux, J., 2016. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur. J. Cancer.* 1990 56, 59–68.
- Markar, S.R., Karthikesalingam, A., Thrumurthy, S., Low, D.E., 2012. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000–2011. *J. Gastrointest. Surg.* 16, 1055–1063.
- Markar, S.R., Wiggins, T., Antonowicz, S., Zacharakis, E., Hanna, G.B., 2015. Minimally invasive esophagectomy: Lateral decubitus vs. prone positioning; systematic review and pooled analysis. *Surg. Oncol.* 24, 212–219.
- Martin, J.T., Federico, J.A., McKelvey, A.A., Kent, M.S., Fabian, T., 2009. Prevention of delayed gastric emptying after esophagectomy: a single center's experience with botulinum toxin. *Ann. Thorac. Surg.* 87, 1708-1713-1714.
- Martínez-Pérez, A., Carra, M.C., Brunetti, F., de'Angelis, N., 2017. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 152, 4:e165665.
- Matsubara, T., Ueda, M., Takahashi, T., Nakajima, T., Nishi, M., 1996. Localization of recurrent disease after extended lymph node dissection for carcinoma of the thoracic esophagus. *J. Am. Coll. Surg.* 182, 340–346.

- 
- Matsuda, S., Takeuchi, H., Kawakubo, H., Fukuda, K., Nakamura, R., Takahashi, T., et al., 2015. Cumulative prognostic scores based on plasma fibrinogen and serum albumin levels in esophageal cancer patients treated with transthoracic esophagectomy: comparison with the Glasgow prognostic score. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 302–310.
- Matsumoto, T., Yamagami, T., Kato, T., Hirota, T., Yoshimatsu, R., Masunami, T., et al., 2009. The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. *Br. J. Radiol.* 82, 286–290.
- Mawhinney, M.R., Glasgow, R.E., 2012. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag. Res.* 4, 367–377.
- McKeown K.C., 1976. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br. J. Surg.* 63, 259–262.
- Meguid, R.A., Hooker, C.M., Taylor, J.T., Kleinberg, L.R., Cattaneo, S.M., Sussman, M.S., et al., 2009. Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partial or no response? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 138, 1309–1317.
- Meredith, K.L., Weber, J.M., Turaga, K.K., Siegel, E.M., McLoughlin, J., Hoffe, S., et al., 2010. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1159–1167.
- Messenger, M., de Steur, W.O., van Sandick, J.W., Reynolds, J., Pera, M., Mariette, C., et al., 2016. Variations among 5 European countries for curative treatment of resectable oesophageal and gastric cancer: A survey from the EURECCA Upper GI Group (EUropean REgistration of Cancer CAre). *Eur. J. Surg. Oncol.* 42, 116–122.
- Messenger, M., Pasquer, A., Duhamel, A., Caranhac, G., Piessen, G., Mariette, C., 2015. Laparoscopic Gastric Mobilization Reduces Postoperative Mortality After Esophageal Cancer Surgery: A French Nationwide Study. *Ann. Surg.* 262, 817–822–823.
- Metzger, R., Bollschweiler, E., Vallböhmer, D., Maish, M., DeMeester, T.R., Hölscher, A.H., 2004. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis. Esophagus.* 17, 310–314.
- Meyers, B.F., Downey, R.J., Decker, P.A., Keenan, R.J., Siegel, B.A., Cerfolio, R.J., et al, 2007. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133, 738–745. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.079
- Minsky, B.D., Pajak, T.F., Ginsberg, R.J., Pisansky, T.M., Martenson, J., Komaki, R., et al, 2002. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J. Clin. Oncol.* 20, 1167–1174.
- Morita, M., Toh, Y., Saeki, H., Sugiyama, M., Ohgaki, K., Maehara, S.-I., et al., 2012. Clinical significance of chemoradiotherapy and surgical resection for cT4 esophageal cancer. *Anticancer Res.* 32, 3275–3282.

- 
- Nagpal, K., Ahmed, K., Vats, A., Yakoub, D., James, D., Ashrafian, H., et al., 2010. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg. Endosc.* 24, 1621–1629.
- Nguyen, N.T., Hinojosa, M.W., Smith, B.R., Chang, K.J., Gray, J., Hoyt, D., 2008. Minimally invasive esophagectomy: lessons learned from 104 operations. *Ann. Surg.* 248, 1081–1091.
- Noble, F., Bailey, D., Tung, K., Byrne, J.P., 2009. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin. Radiol.* 64, 699–705.
- Nomura, M., Shitara, K., Kodaira, T., Hatooka, S., Mizota, A., Kondoh, C., et al., 2012. Prognostic impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM staging systems on esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82, 946–952.
- Omloo, J.M.T., Lagarde, S.M., Hulscher, J.B.F., Reitsma, J.B., Fockens, P., van Dekken, H., et al., 2007. 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.* 246, 992-1000-1001.
- Ong, C.-A.J., Shapiro, J., Nason, K.S., Davison, J.M., Liu, X., Ross-Innes, C., et al., 2013. Three-gene immunohistochemical panel adds to clinical staging algorithms to predict prognosis for patients with esophageal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 31, 1576–1582.
- Orringer, M.B., 2005. Transhiatal Esophagectomy without Thoracotomy. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10, 63–83.
- Orringer, M.B., Marshall, B., Chang, A.C., Lee, J., Pickens, A., Lau, C.L., 2007. Two Thousand Transhiatal Esophagectomies. *Ann. Surg.* 246, 363–374.
- Orringer, M.B., Marshall, B., Iannettoni, M.D., 1999. Transhiatal Esophagectomy: Clinical Experience and Refinements. *Ann. Surg.* 230, 392.
- Osugi, H., Takemura, M., Higashino, M., Takada, N., Lee, S., Kinoshita, H., 2003. A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymph node dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation. *Br. J. Surg.* 90, 108–113.
- Overholt, R.H., Woods, F.M., 1947. The prone position in thoracic surgery. *J. Int. Coll. Surg.* 10, 216.
- Palanivelu, C., Prakash, A., Senthilkumar, R., Senthilnathan, P., Parthasarathi, R., Rajan, P.S., et al., 2006. Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position--experience of 130 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 203, 7–16.
- Palanivelu, C., Rangarajan, M., Senthilkumar, R., Madankumar, M.V., 2007. Laparoscopic management of symptomatic multiple hepatic cysts: a combination of deroofting and radical excision. *JSLJ Soc. Laparoendosc. Surg. Soc. Laparoendosc. Surg.* 11, 466–469.

- 
- Pandeya, N., Williams, G., Green, A.C., Webb, P.M., Whiteman, D.C., 2009. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 136, 1215–1224, e1-2.
- Paraf, F., Fléjou, J.F., Pignon, J.P., Fékété, F., Potet, F., 1995. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 19, 183–191.
- Park, D.J., Yoon, C., Thomas, N., Ku, G.Y., Janjigian, Y.Y., Kelsen, D.P., Ilson, D.H., et al., 2014. Prognostic significance of targetable angiogenic and growth factors in patients undergoing resection for gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 1130–1137.
- Pasquer, A., Renaud, F., Hec, F., Gandon, A., Vanderbeken, M., Drubay, V., et al., 2016. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. *Ann. Surg.* 264, 823–830.
- Paul, S., Altorki, N.K., Port, J.L., Stiles, B.M., Lee, P.C., 2009. Surgical management of chylothorax. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57, 226–228.
- Pech, O., Behrens, A., May, A., Nachbar, L., Gossner, L., Rabenstein, T., et al., 2008. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 57, 1200–1206.
- Pennathur, A., Xi, L., Litle, V.R., Gooding, W.E., Krasinskas, A., Landreneau, R.J., Godfrey, T.E., Luke-tich, J.D., 2013. Gene expression profiles in esophageal adenocarcinoma predict survival after resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145, 505–513.
- Peyre, C.G., DeMeester, S.R., Rizzetto, C., Bansal, N., Tang, A.L., Ayazi, S., et al., 2007. Vagal-sparing esophagectomy: the ideal operation for intramucosal adenocarcinoma and barrett with high-grade dysplasia. *Ann. Surg.* 246, 665-671-674.
- Peyre, C.G., Hagen, J.A., DeMeester, S.R., Altorki, N.K., Ancona, E., Griffin, S.M., et al., 2008. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann. Surg.* 248, 549–556.
- Phoa, K.N., van Vilsteren, F.G.I., Weusten, B.L.A.M., Bisschops, R., Schoon, E.J., et al., 2014. Radio-frequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 311, 1209–1217.
- Pohl, H., Sirovich, B., Welch, H.G., 2010. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 19, 1468–1470.
- Portale, G., Hagen, J.A., Peters, J.H., Chan, L.S., DeMeester, S.R., Gandamihardja, T.A.K., et al., 2006. Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: single institution experience with 263 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 202, 588-596-598.
- Puli, S.-R., Reddy, J.-B., Bechtold, M.-L., Antillon, D., Ibdah, J.-A., Antillon, M.-R., 2008. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J. Gastroenterol.* 14, 1479–1490.

- 
- Rades, D., Bajrovic, A., Schild, S.E., Thorns, C., Kilic, E., 2014. Biologic factors associated with tumor oxygenation are prognostic in patients with stage III esophageal cancer: long-term results. *Anticancer Res.* 34, 4351–4355.
- Randi, G., Scotti, L., Bosetti, C., Talamini, R., Negri, E., Levi, F., et al., 2007. Pipe smoking and cancers of the upper digestive tract. *Int. J. Cancer* 121, 2049–2051.
- Rice, T.W., Blackstone, E.H., Rusch, V.W., 2010a. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1721–1724.
- Rice, T.W., Rusch, V.W., Ishwaran, H., Blackstone, E.H., 2010b. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer* 116, 3763–3773.
- Rizk, N.P., Bach, P.B., Schrag, D., Bains, M.S., Turnbull, A.D., Karpeh, M., et al., 2004. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 198, 42–50.
- Rodríguez-Camacho, E., Pita-Fernández, S., Pérttega-Díaz, S., López-Calviño, B., Seoane-Pillado, T., 2015. Characteristics and pattern of recurrence after curative surgery in oesophageal cancer. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 107, 539–546.
- Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., Robotis, I., Margantinis, G., 2007. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 1413–1417, 1417–2.
- Rubenstein, J.H., Taylor, J.B., 2010. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32, 1222–1227.
- Rustgi, A.K., El-Serag, H.B., 2014. Esophageal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 371, 2499–2509.
- Rutegård, M., Lagergren, P., Rouvelas, I., Mason, R., Lagergren, J., 2012. Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 38, 555–561.
- Saluja, S.S., Ray, S., Pal, S., Sanyal, S., Agrawal, N., Dash, N.R., et al., 2012. Randomized trial comparing side-to-side stapled and hand-sewn esophagogastric anastomosis in neck. *J. Gastrointest. Surg.* 16, 1287–1295.
- Sandler, R.S., Nyrén, O., Ekblom, A., Eisen, G.M., Yuen, J., Josefsson, S., 1995. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA.* 274, 1359–1362.
- Sarkaria, I.S., Rizk, N.P., Bains, M.S., Tang, L.H., Ilson, D.H., Minsky, B.I., et al., 2009. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann. Surg.* 249, 764–767.
- Scarpa, M., Saadeh, L.M., Fasolo, A., Alfieri, R., Cagol, M., Cavallin, F., et al., 2013. Health-related quality of life in patients with oesophageal cancer: analysis at different steps of the treatment pathway. *J. Gastrointest. Surg.* 17, 421–433.

- 
- Schaheen, L., Blackmon, S.H., Nason, K.S., 2014. Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review. *Am. J. Surg.* 208, 536–543.
- Scheer, R.V., Fakiris, A.J., Johnstone, P.A.S., 2011. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80, 996–1001.
- Schieman, C., Wigle, D.A., Deschamps, C., Nichols Iii, F.C., Cassivi, S.D., Shen, K.R., et al., 2012. Patterns of operative mortality following esophagectomy. *Dis. Esophagus* 25, 645–651.
- Schneider, P.M., Metzger, R., Schaefer, H., Baumgarten, F., Vallbohmer, D., Brabender, J., et al., 2008. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann. Surg.* 248, 902–908.
- Sgourakis, G., Gockel, I., Radtke, A., Musholt, T.J., Timm, S., Rink, A., et al., 2010. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig. Dis. Sci.* 55, 3031–3040.
- Sherman, C.A., Turrisi, A.T., Wallace, M.B., Reed, C.E., 2002. Locally advanced esophageal cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 3, 475–485.
- Shimada, H., Nabeya, Y., Matsubara, H., Okazumi, S.-I., Shiratori, T., Shimizu, T., et al., 2006. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am. J. Surg.* 191, 250–254.
- Singhi, A.D., Foxwell, T.J., Nason, K., Cressman, K.L., McGrath, K.M., Sun, W., et al., 2015. Smad4 loss in esophageal adenocarcinoma is associated with an increased propensity for disease recurrence and poor survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 39, 487–495.
- Smit, J.K., Pultrum, B.B., van Dullemen, H.M., Van Dam, G.M., Groen, H., Plukker, J.T.M., 2010. Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy. *Am. J. Surg.* 200, 446–453.
- Smithers, B.M., Gotley, D.C., Martin, I., Thomas, J.M., 2007. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. *Ann. Surg.* 245, 232–240.
- Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Walz, M.K., Seeber, S., et al., 2005. Chemo-radiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J. Clin. Oncol.* 23, 2310–2317.
- Stein, H.J., Feith, M., Bruecher, B.L.D.M., Naehrig, J., Sarbia, M., Siewert, J.R., 2005. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann. Surg.* 242, 566-573-575.
- Straatman, J., van der Wielen, N., Cuesta, M.A., Daams, F., Roig, J., Bonavina, L., et al., 2017. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann. Surg.*

- 
- Sun, F., Chen, T., Han, J., Ye, P., Hu, J., 2015. Staging accuracy of endoscopic ultrasound for esophageal cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis and systematic review. *Dis. Esophagus*. 28, 757–771.
- Swisher, S.G., Deford, L., Merriman, K.W., Walsh, G.L., Smythe, R., Vaporicyan, A., et al., 2000. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 119, 1126–1132.
- Tachibana, M., Abe, S., Yoshimura, H., Suzuki, K., Matsuura, H., Nagasue, N., et al., 1995. Squamous cell carcinoma of the esophagus after partial gastrectomy. *Dysphagia* 10, 49–52.
- Tajima, Y., Nakanishi, Y., Ochiai, A., Tachimori, Y., Kato, H., Watanabe, H., et al., 2000. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 88, 1285–1293.
- Tepper, J., Krasna, M.J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C.E., Goldberg, R., et al., 2008. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J. Clin. Oncol.* 26, 1086–1092.
- Terry, P., Lagergren, J., Ye, W., Wolk, A., Nyrén, O., 2001. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 120, 387–391.
- Thorban, S., Roder, J.D., Nekarda, H., Funk, A., Siewert, J.R., Pantel, K., 1996. Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 1222–1227.
- Tramacere, I., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., et al., 2012. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann. Oncol.* 23, 287–297.
- Tullavardhana, T., 2015. Iatrogenic Esophageal Perforation. *J. Med. Assoc. Thail.* 98 Suppl 9, S177-183.
- Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C., Negri, E., 2013. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 24, 609–617.
- Vallböhmer, D., Hölscher, A.H., DeMeester, S., DeMeester, T., Salo, J., Peters, J., et al., 2010. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Ann. Surg.* 252, 744–749.
- van Hagen, P., Hulshof, M.C.C.M., van Lanschot, J.J.B., Steyerberg, E.W., van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P.L., et al., 2012. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2074–2084.
- van Heijl, M., Gooszen, J.A., Fockens, P., Busch, O.R., van Lanschot, J.J., van Berge Henegouwen, M.I., 2010. Risk factors for development of benign cervical strictures after esophagectomy. *Ann. Surg.* 251, 1064–1069.

- 
- van Heijl, M., van Lanschot, J., Koppert, L., van Berge Henegouwen, M., Muller, K., Steyerberg, E., et al., 2008. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg.* 8, 21.
- van Vliet, E.P.M., Heijenbrok-Kal, M.H., Hunink, M.G.M., Kuipers, E.J., Siersema, P.D., 2008. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 98, 547–557.
- Varghese, T.K., Wood, D.E., Farjah, F., Oelschlager, B.K., Symons, R.G., MacLeod, K.E., et al., 2011. Variation in esophagectomy outcomes in hospitals meeting Leapfrog volume outcome standards. *Ann. Thorac. Surg.* 91, 1003-1009-1010.
- von Rahden, B.H.A., Stein, H.J., Feith, M., Becker, K., Siewert, J.R., 2005. Lymphatic vessel invasion as a prognostic factor in patients with primary resected adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol* 23, 874–879.
- Wahba, H.A., El-Hadaad, H.A., Abd-Ellatif, E.A., 2012. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced esophageal cancer. *Med. Oncol.* 29, 1693–1698.
- Walsh, T.N., Noonan, N., Hollywood, D., Kelly, A., Keeling, N., Hennessy, T.P., 1996. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 335, 462–467.
- Walther, B., Johansson, J., Johnsson, F., Von Holstein, C.S., Zilling, T., 2003. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann. Surg.* 238, 803-812-814.
- Wang, G.-Q., Jiao, G.-G., Chang, F.-B., Fang, W.-H., Song, J.-X., Lu, N., et al., 2004. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann. Thorac. Surg.* 77, 1740–1744.
- Wang, L., Zhu, D., Zhang, C., Mao, X., Wang, G., Mitra, S., et al., 1997. Mutations of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in esophageal cancer tissues from Northern China. *Int. J. Cancer* 71, 719–723.
- Wani, S., Drahos, J., Cook, M.B., Rastogi, A., Bansal, A., Yen, R., et al., 2014. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest. Endosc.* 79, 224–232.e1.
- Watanabe, M., Baba, Y., Nagai, Y., Baba, H., 2013. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review. *Surg. Today* 43, 237–244.
- Wong, J., Weber, J., Almhanna, K., Hoffe, S., Shridhar, R., Karl, R., et al., 2013. Extent of lymphadenectomy does not predict survival in patients treated with primary esophagectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 17, 1562–1568; discussion 1569.
- Wysowski, D.K., 2009. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N. Engl. J. Med.* 360, 89–90.

- 
- Yatabe, T., Kitagawa, H., Yamashita, K., Akimori, T., Hanazaki, K., Yokoyama, M., 2010. Better postoperative oxygenation in thoracoscopic esophagectomy in prone positioning. *J. Anesth.* 24, 803–806.
- Zahoor, H., Luketich, J.D., Weksler, B., Winger, D.G., Christie, N.A., Levy, R.M., et al., 2015. The revised American Joint Committee on Cancer staging system (7th edition) improves prognostic stratification after minimally invasive esophagectomy for esophagogastric adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 210, 610–617.
- Zendehdel, K., Nyrén, O., Edberg, A., Ye, W., 2011. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 57–61.
- Zhou, C., Ma, G., Li, X., Li, J., Yan, Y., Liu, P., et al., 2015. Is minimally invasive esophagectomy effective for preventing anastomotic leakages after esophagectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 13, 269.
- zum Büschenfelde, C.M., Herrmann, K., Schuster, T., Geinitz, H., Langer, R., Becker, K., et al., 2011. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J. Nucl. Med.* 52, 1189–1196.





## VIII - ANEXOS





#### 1. Identificación y descripción del procedimiento

Mediante ésta técnica se quitará una parte o todo el esófago que tenga alterado por la enfermedad. La vía de abordaje será por cuello, tórax o abdomen y con frecuencia se combinan varias vías. Para la reconstrucción de la continuidad digestiva se usará el estómago o una parte del intestino según la localización de la enfermedad. Generalmente se necesitará en el postoperatorio alimentación intravenosa o enteral (por sonda).

Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionar el tratamiento más adecuado.

La intervención requiere la administración de anestesia y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos informarán los servicios de Anestesia y de Hematología.

#### 2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

El objetivo del procedimiento es la curación de la enfermedad de base o, en su caso, la paliación de los síntomas y el aumento de la calidad de vida.

Mediante este procedimiento se pretende extirpar la parte del esófago enferma para mejorar los síntomas.

#### 3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

En este caso la alternativa más eficaz es la cirugía. Si se rechaza se puede plantear la posibilidad de una prótesis o seguir un tratamiento médico sólo paliativo de los síntomas.

#### 4. Consecuencias previsibles de su realización

La curación de la enfermedad o la paliación de los síntomas y/o signos.

#### 5. Consecuencias previsibles de la no realización

La progresión de la enfermedad con deterioro del paciente, incluso en su caso con tendencia hacia la muerte.

#### 6. Riesgos frecuentes

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables.

Son tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento:

- Infección o sangrado de la herida quirúrgica, flebitis, dificultad transitoria al tragar, alteración transitoria de la voz, trastornos digestivos (diarrea, vómitos, etc), dolor prolongado en la zona de la operación.

#### 7. Riesgos poco frecuentes

Se trata de riesgos que, aunque poco frecuentes, pueden tener una mayor gravedad:

- Hemorragia o infección interna, fístula o estenosis por fallo en la cicatrización de la sutura, complicaciones pleuropulmonares, lesión del nervio recurrente (alteración de la voz), lesión del conducto linfático y recidiva de la enfermedad.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

## Resección del esófago

### 8. Riesgos en función de la situación clínica personal del paciente

Es necesario, por parte del paciente, advertir de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

Por la situación vital actual del paciente (diabetes, obesidad hipertensión, anemia, edad avanzada,...), puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos asociados a estas enfermedades como la dehiscencia de suturas, las infecciones, los accidentes cerebro-vasculares, la disnea, las embolias, etc.

### 9. Declaración de consentimiento

Don/doña ..... de ..... años de edad, con domicilio en ..... , DNI ..... y nº de SIP .....

Don/doña ..... de ..... años de edad, con domicilio en ..... en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente) ..... , con DNI .....

Declaro:

Que el Doctor/a ..... me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de .....

y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En ..... a ..... de ..... de 2 .....

Fdo.: Don / doña ..... DNI .....

Fdo.: Dr/a ..... DNI .....

Colegiado nº: .....

### 10. Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha ..... de ..... de 2 ..... y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En ..... a ..... de ..... de 2 .....

Fdo. el médico

Fdo. el/la paciente

Colegiado nº: .....



ESPECIALIDAD DE  
CIRUGÍA GENERAL

## ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA CÁNCER DE ESÓFAGO - EMI

ANTECEDENTES PERSONALES			ANTEC. ENFERMEDAD		ENFERM EN PREOPERATORIO		
Edad:	Fuma		Tº Present (m)		Tipo:		
Sexo:	Alcohol		Barrett (a evol)		Grado:		
Peso:	HTA		Dis/Odinofagia		EDA	Úlcera	
Altura:	DL		Epigastralgia			Estenosis	
IMC:	DM		Dism.peso			Tamaño	
Otros:	EPOC		S.Constit.		TC	Adenop > 1cm	
	Enf. CV		Vómitos/Reg			Inf. E vecinas	
	(Qx previa):		Pirosis		Localización:		
			HDA		Estadío:		
TRATAM. PREOPERATORIO			INTERV. QX		POSTOPERATORIO		
Neoadyuvancia:			ASA:		Transfusión (IO/PO)		
Motivo No:			Tipo cir (TH/TL):		Derrame pleural		
			Tº Quir (min)		I.Resp		
			Cirujano:		Neumonía		
Respuesta TC	Completa		ATB:		<b>C. Respir.</b>		
	Parcial		Dren torac:		Shock/SDRA		
	Ausencia		Conversión		Otras Complics.:		
	Progresión		Anastom:				
			Complics. IO:				
COMPLICACIONES EN EL SEGUIMIENTO					DEHISCENCIA		
Estenosis (s/n/dilat?)					<b>Complics. (global)</b>		
P.Recurrente (n/recup/persist):					Reintervención		
Eventración (s/n):					<b>Exitus PO:</b>		
Otras complicaciones:			Complics.tardías		Días UCI:		
					Días ingreso:		
AP DEFINITIVA Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO							
Respuesta	Completa		QT posterior (indicación):				
	<10% TR		Otros tratamientos:				
	10-50%						
	>50%						
Ganglios	Detectados:		Exitus en seguim:			SLE:	
	Afectos:		Postqx.		S. Total:		
Grado de diferenciación:			Progr.		Recid.	Locoreginal	
Margen:			Otra:		A distancia		
TNM:			Comentarios:				
Estadío:							





UNIVERSITAS

Miguel Hernández