

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública (Historia de la
Ciencia)**



TESIS DOCTORAL

**Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales
públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid:
análisis de supervivencia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pedro Luis Romera Garrido

Directores:

Vicente Domínguez Rojas, Andrés González Navarro

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-0765-0

© Pedro Luis Romera Garrido, 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

E HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

“EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID.
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA”

PEDRO LUIS ROMERA GARRIDO

MADRID 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

E HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

“EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID.
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA”

PEDRO LUIS ROMERA GARRIDO

DIRECTORES:

PROF. DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

DR. D. ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO



Servicio Madrileño de Salud

Oficina Regional
de Coordinación Oncológica

 **Comunidad de Madrid**

SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don/ Doña Pedro Luis Romera Garrido con domicilio en Periana, 16 1ª Madrid. 28041
DNI 50.440.697H Licenciado en Medicina y Cirugía

SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral C15. Esófago y del periodo 1990-2005 y con las características especiales siguientes:

FINALIDAD

Tesis Doctoral sobre Cáncer de Esófago.

COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el artículo 22 del Real Decreto 994/1999, 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitara a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos que son datos disociados no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid,
EL SOLICITANTE.

Fdo.: PEDRO LUIS ROMERA GARRIDO

Madrid,
AUTORIZA
El responsable del fichero



Fdo.: Andrés González Navarro
Oficina Regional Coordinación Oncológica

“Si ser médico es entregar la vida a la misión elegida.

Si ser médico es no cansarse nunca de estudiar y tener, todos los días la humildad de aprender la nueva lección de cada día.

Si ser médico es hacer de la ambición, nobleza; del interés, generosidad; del tiempo, destiempo; y de la ciencia, servicio al hombre que es el hijo de Dios.

Si ser médico es amor, infinito amor, a nuestro semejante y acogerlo, sea quien sea, con el corazón y el alma abierta de para en par.

Entonces ser médico es la divina ilusión de que el dolor sea goce; la enfermedad salud; y la muerte vida.”

Gregorio Marañón

A Gema, Berta y Rubén.

Nihil novum sub sole

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	1
I. INTRODUCCIÓN	5
1 SITUACIÓN DEL PROBLEMA	5
2 ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA.....	11
2.1 ANATOMÍA DEL ESÓFAGO	11
2.2 FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO	13
2.3 HISTOPATOLOGÍA DEL ESÓFAGO	15
2.3.1 Histología del esófago.....	15
2.3.2 Lesiones precancerosas en el esófago.....	16
2.3.3 Patología tumoral benigna	17
2.3.4 Patología tumoral maligna	17
3 FACTORES DE RIESGO	23
3.1 TABACO.....	24
3.2 ALCOHOL	25
3.3 EDAD, SEXO Y ETNIA.....	26
3.4 REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE), HERNIA HIATAL (HH) E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).....	27
3.5 ONCOGÉNESIS	30
3.6 DIETA	31
3.7 CARCINÓGENOS	36
3.8 HERENCIA.....	39
3.9 HELICOBACTER PYLORI	40
3.10 PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH).....	40
3.11 AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS	41
3.12 OCUPACIÓN. PROFESIÓN	42
3.13 FÁRMACOS	43
3.14 OTROS FACTORES.....	45
4 DIAGNÓSTICO. FACTORES PRONÓSTICOS.....	46
5 ESTADIAJE.....	48
6 TRATAMIENTO	50
6.1 CIRUGÍA	51
6.2 RADIOTERAPIA.....	53
6.3 QUIMIOTERAPIA	54

6.4	OTRAS TERAPIAS	56
6.5	TRATAMIENTOS COMBINADOS	58
6.6	TRATAMIENTOS PALIATIVOS	59
II. OBJETIVOS		61
III. SUJETOS Y MÉTODOS		63
7	DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER.....	63
7.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	64
8	VARIABLES UTILIZADAS	64
8.1	DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC	64
8.1.1	Datos de filiación	65
8.1.2	Datos del diagnóstico	65
8.1.3	Datos del tumor.....	66
8.1.4	Datos del tratamiento	71
8.1.5	Datos del fallecimiento y supervivencia.....	72
8.2	DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES	74
9	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	80
9.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	80
9.2	ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	80
9.3	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	80
9.3.1	Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica:.....	81
9.4	ANÁLISIS DE COX	81
IV. RESULTADOS		84
A. DESCRIPTIVA		84
10	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	84
10.1	SEXO.....	85
10.2	EDAD	85
10.3	EDAD Y SEXO	88
11	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	91
11.1	HISTOLOGÍA.....	91
11.1.1	Histología y edad	93
11.1.2	Histología y sexo	95
11.2	EXTENSIÓN TUMORAL.....	97
11.2.1	Extensión y edad.....	98
11.2.2	Extensión e histología.....	99
11.3	LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	103
11.3.1	Localización y edad	103

11.3.2	Localización y sexo	104
11.3.3	Localización e histología del tumor	105
11.3.4	Localización y extensión del tumor	108
11.4	TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	109
11.5	RELACIÓN CON EL CONJUNTO DE TUMORES DEL ORGANISMO	112
12	CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	113
12.1	DIAGNÓSTICO	113
12.1.1	Procedencia del diagnóstico y tratamientos. Base del diagnóstico.....	113
12.2	TRATAMIENTO	114
12.2.1	Número de tratamientos	114
12.2.2	Secuencia de tratamientos. Actitud terapéutica	118
12.2.3	Retraso en el comienzo del tratamiento.	124
12.2.4	Revisiones	129
12.2.5	Recurrencias	129
12.3	CAUSA DE MUERTE	132
12.3.1	Mortalidad	133
12.3.2	Causa de muerte y sexo	133
12.3.3	Causa de muerte por edades	134
12.3.4	Causa de muerte y extensión del tumor	137
12.3.5	Causa de muerte e histología del tumor	138
12.3.6	Causa de muerte y localización del tumor	141
12.3.7	Causa de muerte y presencia de TPM	141
12.3.8	Causa de muerte y actitud terapéutica	142
12.3.9	Recurrencias y causa de muerte	144
12.3.10	Causa de muerte y retraso en el tratamiento	144
12.4	MORTALIDAD PREMATURA	145
12.4.1	Mortalidad prematura y sexo	145
12.4.2	Mortalidad prematura y edad	146
12.4.3	Mortalidad prematura y extensión	146
12.4.4	Mortalidad prematura y localización	147
12.4.5	Mortalidad prematura según histología	148
12.4.6	Mortalidad prematura y TPM	148
12.4.7	Mortalidad prematura y actitud terapéutica	149
12.4.8	Mortalidad prematura y retraso en el tratamiento	150
12.4.9	Mortalidad prematura y recurrencias	150
12.5	MORTALIDAD QUIRÚRGICA	151
12.5.1	Mortalidad quirúrgica por sexos	151
12.5.2	Mortalidad quirúrgica por edad	151
12.5.3	Mortalidad quirúrgica por extensión	152
12.5.4	Mortalidad quirúrgica según localización	153
12.5.5	Mortalidad quirúrgica por histologías	153
12.5.6	Mortalidad quirúrgica y TPM	154
12.5.7	Mortalidad quirúrgica y retraso en el tratamiento	154
B.	SUPERVIVENCIA	156
13	SUPERVIVENCIA: ESPECÍFICA O DEBIDA A LA PROGRESIÓN TUMORAL ...	156

13.1 SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO 1990-2006.....	157
13.2 SEXO.....	157
13.3 EDAD.....	159
13.3.1 Mayor y menor de 65 años.....	159
13.3.2 Edad en quinquenios y decenios.....	160
13.4 HISTOLOGÍA.....	161
13.5 LOCALIZACIÓN.....	162
13.6 EXTENSIÓN TUMORAL.....	164
13.7 TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	165
13.8 RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO.....	167
13.9 TRATAMIENTO.....	168
13.10 PRESENCIA DE RECURRENCIAS.....	171
14 COX.....	172
14.1 MODELO DE “9 VARIABLES”.....	172
14.2 MODELO DE “6 VARIABLES”.....	174
14.3 MODELO DE “4 VARIABLES”.....	175
V. DISCUSIÓN.....	180
A.DISCUSIÓN DE SUJETOS Y MÉTODOS.....	180
15 SUJETOS Y MÉTODOS.....	180
15.1 DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.....	180
15.2 CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS.....	182
15.3 DE LOS TUMORES DEL ESÓFAGO.....	185
B.DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	188
16 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	188
16.1 EDAD.....	188
16.2 SEXO.....	189
16.3 EDAD Y SEXO.....	194
16.4 HISTOLOGÍA.....	195
16.4.1 Histología y edad.....	199
16.4.2 Histología y sexo.....	202
16.5 EXTENSIÓN TUMORAL.....	206
16.5.1 Extensión y edad.....	210
16.5.2 Extensión y sexo.....	211
16.5.3 Extensión e histología.....	214
16.6 LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	215
16.6.1 Localización y edad.....	217
16.6.2 Localización y sexo.....	218
16.6.3 Localización e histología del tumor.....	220
16.6.4 Localización y extensión.....	223
16.7 TRATAMIENTO.....	226
16.7.1 Número de tratamientos.....	228

16.7.2	Secuencia de tratamientos. Actitud terapéutica	232
16.7.3	Retraso en el comienzo del tratamiento	240
16.8	RECURRENCIAS	242
16.9	TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	244
16.10	RESPECTO AL CONJUNTO DE LOS TUMORES DEL ORGANISMO Y DEL APARATO DIGESTIVO	246
16.11	CAUSA DE MUERTE	248
16.11.1	Mortalidad general	250
16.11.2	Mortalidad prematura	255
16.11.3	Mortalidad quirúrgica	257
17	SUPERVIVENCIA	264
17.1	SEXO	267
17.2	EDAD	268
17.2.1	Mayor y menor de 65 años	268
17.2.2	Edad en quinquenios y decenios	269
17.3	HISTOLOGÍA	270
17.4	LOCALIZACIÓN	271
17.5	EXTENSIÓN TUMORAL	272
17.6	TPM	274
17.7	RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO	274
17.8	TRATAMIENTO	276
17.9	RECURRENCIAS	279
VI.	CONCLUSIONES	282
VII.	BIBLIOGRAFÍA	285
VIII.	ANEXOS	326

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Casos nuevos y mortalidad por cáncer de esófago a nivel mundial y en España en el año 2002, por sexos (GLOBOCAN 2002).	6
Tabla II. Factores de riesgo de los tumores malignos esofágicos.	23
Tabla III. Estadiaje del cáncer esofágico. Greene et al (2002). AJCC.	48
Tabla IV. Estadiaje cáncer esófago: correspondencia entre TNM y la empleada en el estudio.	70
Tabla V. Razón de sexo para cada periodo.	85
Tabla VI. N° de casos y porcentaje por sexos y los diferentes grupos etarios empleados.	90
Tabla VII. Distribución de casos según tipo histológico CIE-03.	91
Tabla VIII. Distribución de casos por grupos histológicos (CIE-03).	92
Tabla IX. Distribución de casos de CCE según subgrupos histológicos.	92
Tabla X. Distribución de casos por histologías agrupadas.	93
Tabla XI. Razón de edad entre menores y mayores de 65 años y el tipo histológico.	95
Tabla XII. Razón de sexo para cada tipo histológico.	96
Tabla XIII. Distribución de los grupos histológicos en cada estadio tumoral.	100
Tabla XIV. Distribución de frecuencias de casos de CCE y extensión tumoral.	101
Tabla XV. Distribución de frecuencias de casos de AC y extensión tumoral.	101
Tabla XVI. Localización del tumor.	103
Tabla XVII. Distribución del n° de casos según localización anatómica en mayores y menores de 65 años.	104

Tabla XVIII. Razón de sexo por localizaciones anatómicas.....	105
Tabla XIX. Distribución y porcentaje de TPM en cada tipo histológico.	110
Tabla XX. Distribución y porcentaje de TPM agrupados en cada tipo histológico.....	111
Tabla XXI. Diagnósticos en centro SIDC y no SIDC.....	113
Tabla XXII. Distribución de frecuencias y porcentajes de número de tratamientos.....	114
Tabla XXIII. Secuencia terapéutica.	118
Tabla XXIV. Actitud terapéutica.....	119
Tabla XXV. Desglose de la secuencia terapéutica.....	120
Tabla XXVI. Distribución y porcentaje de recurrencias.....	129
Tabla XXVII. Distribución de frecuencias y porcentajes de histologías por presencia o no de recurrencia.....	130
Tabla XXVIII. Distribución de frecuencias y porcentajes de cada localización (tercios) por presencia o no de recurrencia.....	130
Tabla XXIX. Distribución de frecuencias y porcentajes por extensiones según la presencia o no de recurrencias.....	131
Tabla XXX. Distribución de frecuencias y porcentajes de los tratamientos según la presencia o ausencia de recurrencias.....	131
Tabla XXXI. Distribución de frecuencias y porcentajes de cada tiempo de retraso en el comienzo del tratamiento según la presencia o ausencia de recurrencia.....	132
Tabla XXXII. Frecuencias y porcentajes de la causa de muerte.....	132
Tabla XXXIII. Frecuencias y porcentajes de causa de muerte por sexos.....	134
Tabla XXXIV. Distribución de número y porcentaje de fallecidos en decenios (SEER).	136

Tabla XXXV. N° de pacientes por cada causa de muerte en función del tipo histológico.	139
Tabla XXXVI. Comparación de la mortalidad por progresión tumoral, de la mortalidad relativa al total de fallecimientos y de la mortalidad en cada grupo histológico.	140
Tabla XXXVII. Resumen de variables estudiadas.	140
Tabla XXXVIII. Mortalidad según actitud terapéutica.	142
Tabla XXXIX. Causa de muerte y presencia de recurrencia. Porcentaje y frecuencia.	144
Tabla XL. Supervivencia acumulada (proporción).	156
Tabla XLI. Supervivencia por periodos acumulada en porcentajes.	157
Tabla XLII. Supervivencia acumulada por sexos (todas las supervivencias acumuladas son proporciones).	158
Tabla XLIII. Supervivencia entre mayor y menor de 65 años.	160
Tabla XLIV. Supervivencia por grupos de edad en quinquenios y decenios.	161
Tabla XLV. Supervivencia por histologías agrupadas.	161
Tabla XLVI. Supervivencia por localización anatómica (tercios).	163
Tabla XLVII. Supervivencia en función del estadio al diagnóstico.	164
Tabla XLVIII. Supervivencia según presencia de TPM.	165
Tabla IL. Supervivencia según presencia de TPM (agrupados).	166
Tabla L. Supervivencia según retraso en el comienzo del tratamiento en menos o más de 40 días.	167
Tabla LI. Supervivencia según actitud terapéutica adoptada.	169
Tabla LII. Supervivencia en función de la presencia de recurrencias.	171

Tabla LIII. Supervivencia causa específica: 9 Variables en la ecuación.....	173
Tabla LIV. Supervivencia cáncer de esófago: 6 Variables en la ecuación.	175
Tabla LV. Supervivencia cáncer de esófago: 5 Variables en la ecuación. Paso 1 (sin demora).....	176
Tabla LVI. Supervivencia cáncer de esófago: 5 Variables en la ecuación. Paso 2 (sin recurrencias).	177
Tabla LVII. Supervivencia cáncer de esófago: 4 Variables en la ecuación. Paso 3 (sin demora ni recurrencias).....	178
Tabla LVIII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por decenios. SEER 2000-2005.....	210
Tabla LIX. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por decenios. SIDC 1990-2006.....	210
Tabla LX. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por edad. SIDC 1990-2006.	211
Tabla LXI. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por edad. SEER 2000-2005.....	211
Tabla LXII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en menores de 65 años. SIDC 1990-2006.	212
Tabla LXIII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en mayores de 65 años. SIDC 1990-2006.	212
Tabla LXIV. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en menores de 65 años.	213
Tabla LXV. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en mayores de 65 años.	213
Tabla LXVI. Datos de mortalidad por cáncer de esófago en España. Años 2000 y 2005. I.S.Carlos III.	250

Tabla LXVII. Datos de mortalidad por cáncer de esófago en España y Madrid. Año 2000. I.S.Carlos III.251

Tabla LXVIII. Supervivencia acumulada: cáncer de esófago vs. cáncer de labio (proporción).264

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de número de casos a lo largo del estudio.	84
Gráfico 2. Distribución de número de casos por sexos para cada periodo.	85
Gráfico 3. Casos diagnosticados por grupos de edad en decenios (arriba) y quinquenios (abajo).	86
Gráfico 4. N° de casos en función de la edad.	87
Gráfico 5. N° de casos en función de la edad hasta 65 años.	87
Gráfico 6. N° de casos en función de la edad en mayores de 65 años.	88
Gráfico 7. Porcentajes de Mayores y Menores de 65 años en cada sexo.	88
Gráfico 8. Distribución de porcentajes por sexos por grupos de edad en decenios.	89
Gráfico 9. Distribución de los diferentes tipos histológicos por grupos de edad en decenios.	93
Gráfico 10. Distribución de frecuencias de los grupos de edad en decenios en cada tipo histológico.	94
Gráfico 11. Distribución de porcentajes de hombre/mujer en cada tipo histológico.	96
Gráfico 12. Porcentaje de cada tipo histológico por sexos.	97
Gráfico 13. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes.	97
Gráfico 14. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en cada grupo de edad.	98
Gráfico 15. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en mayores y menores de 65 años.	99

Gráfico 16. Distribución de los grupos histológicos por estadio al diagnóstico, en porcentajes.	100
Gráfico 17. Distribución del estadio al diagnóstico, por sexos (en porcentajes).	102
Gráfico 18. Distribución del estadio al diagnóstico a lo largo de los años de estudio (en porcentajes).	103
Gráfico 19. Distribución del n° de casos según la localización del tumor en mayores y menores de 65 años.	104
Gráfico 20. Distribución en porcentaje de la localización anatómica por cada grupo histológico.	105
Gráfico 21. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos en cada localización anatómica.	106
Gráfico 22. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos de CCE en cada localización anatómica.	107
Gráfico 23. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos de AC en cada localización anatómica.	108
Gráfico 24. Distribución de la localización anatómica por cada extensión en porcentajes.	108
Gráfico 25. Distribución de la extensión tumoral en cada localización anatómica, en porcentajes.	109
Gráfico 26. Presencia de Segundos Tumores.	110
Gráfico 27. Distribución en porcentaje de histologías agrupadas en los TPM agrupados.	111
Gráfico 28. Distribución en porcentaje de n° de tratamientos por sexos.	115
Gráfico 29. Distribución en porcentaje de n° de tratamientos en menores y mayores de 65 años.	115

Gráfico 30. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos por extensión tumoral. .	116
Gráfico 31. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos por histologías agrupadas.	117
Gráfico 32. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos por localización (tercios).	117
Gráfico 33. Distribución en porcentaje de los tratamientos por sexos.	121
Gráfico 34. Distribución en porcentaje de los tratamientos en menores y mayores de 65 años.	121
Gráfico 35. Distribución en porcentaje de los tratamientos según el tipo histológico. ..	122
Gráfico 36. Distribución de los tratamientos en cada estadio tumoral.	123
Gráfico 37. Distribución de los tratamientos en cada localización por tercios.	124
Gráfico 38. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento en cada sexo.	125
Gráfico 39. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento según la edad.	126
Gráfico 40. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento en cada extensión.	127
Gráfico 41. Distribución en porcentaje del retraso del tratamiento según histologías agrupadas.	127
Gráfico 42. Distribución en porcentaje del retraso del tratamiento según localización (tercios).	128
Gráfico 43. Distribución del porcentaje del retraso en el tratamiento para cada tipo de tratamiento.	129
Gráfico 44. Evolución de la mortalidad en la población. Periodo 1990-2006.	133
Gráfico 45. Distribución de las causas de muertes en quinquenios.	135
Gráfico 46. Distribución de las causas de muertes en mayores y menores de 65 años.	136

Gráfico 47. Tasa de mortalidad por cada 100 habitantes en función de la edad en decenios.....	137
Gráfico 48. Distribución de porcentajes de cada estadio tumoral en cada causa de muerte.....	138
Gráfico 49. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada estadio tumoral.	138
Gráfico 50. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada grupo histológico.	139
Gráfico 51. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada localización (tercios).....	141
Gráfico 52. Distribución de porcentajes de causas de muerte en TPM y en no TPM....	142
Gráfico 53. Distribución de causas de muerte en porcentaje en cada tratamiento principal.....	143
Gráfico 54. Distribución de causas de muerte en porcentaje según retraso en el tratamiento.....	144
Gráfico 55. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según el sexo.	145
Gráfico 56. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la edad.	146
Gráfico 57. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la extensión del tumor.	147
Gráfico 58. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la localización del tumor.	147
Gráfico 59. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la histología....	148
Gráfico 60. Distribución de porcentajes de muertes prematuras en TPM y no TPM. ...	149
Gráfico 61. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según actitud terapéutica.....	149

Gráfico 62. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según retraso en el tratamiento.	150
Gráfico 63. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según sexos.	151
Gráfico 64. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas por edad.	152
Gráfico 65. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas por extensión.	152
Gráfico 66. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según localización.	153
Gráfico 67. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según histologías.	154
Gráfico 68. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según TPM.	154
Gráfico 69. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según retraso en el tratamiento.	155
Gráfico 70. Función de supervivencia del cáncer de esófago en días.	156
Gráfico 71. Supervivencia por periodos.	157
Gráfico 72. Supervivencia por sexos.	158
Gráfico 73. Supervivencia entre mayores y menores de 65 años.	159
Gráfico 74. Supervivencia según histología.	162
Gráfico 75. Supervivencia según localización.	163
Gráfico 76. Supervivencia en función del estadio al diagnóstico.	165
Gráfico 77. Supervivencia en función TPM.	166

Gráfico 78. Supervivencia en función TPM (agregados).....	167
Gráfico 79. Supervivencia en función del tiempo de retraso en el comienzo del tratamiento.....	168
Gráfico 80. Supervivencia en función de la actitud terapéutica.	170
Gráfico 81. Supervivencia en función de la presencia de recurrencias.....	171

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas, alma mater de esta tesis, motor princeps y verdadero artífice de que haya llegado a buen puerto. Ha participado tanto en la génesis, como en la supervisión del análisis estadístico y en la corrección de todos y cada uno de los apartados que componen este trabajo. Sin su ayuda, dedicación y paciencia no habría sido posible realizarla. Por todo lo que me ha enseñado no sólo en el terreno de la ciencia sino también en el plano personal y humano, dando siempre lecciones magistrales como buen profesor que es.

En segundo lugar quisiera agradecer al Dr. D. Andrés González Navarro su permanente disponibilidad a cualquier hora del día a solventar cualquier duda que surgiera en la obtención y manejo de los datos, así como cualquier cuestión relacionada con el Registro de Tumores. Sus conocimientos de programación y estadística han sido fundamentales para poder obtener tanto las variables que ya previamente recogía el propio Registro, como las nuevas que hemos creado ad hoc.

A todo el departamento de Medicina Preventiva de la Universidad Complutense de Madrid, pero en especial a Mayte por haberme facilitado toda la documentación y la información necesaria para superar todas los escollos administrativos implícitos a toda tesis. Porque siempre está ahí para lo que sea con la mejor sonrisa a pesar de las dificultades personales y familiares.

Al departamento de Medicina Preventiva del Gómez Ulla por haberme permitido hacer y deshacer todo cuanto fuera necesario para que la tesis fuera hacia delante. A José Ramón ese jefe que todos queremos tener pero que muy pocos hemos conocido, por su saber estar, acompañar, ayudar, incluso cuando él necesitaba ser más ayudado. A Elena y Maivi mis dos tutoras durante la residencia, que de alguna manera han ayudado y han padecido también esta tesis, por estar involucradas incluso cuando ya no eran mis tutoras. A todos y cada uno de los compañeros de dicho departamento porque me han seguido día a día y me han animado a acabarla. Gracias a todos porque de alguna manera han colaborado en este trabajo.

Al Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa que me ha permitido “acabar” la tesis compaginándola siempre con mi actual trabajo. Al director porque siempre ha estado pendiente de mí y de mi tesis, incluso en la lejanía cuando yo me encontraba en Sarajevo o en Beirut. A Emilio por sus sabios consejos alguno de los cuales propició alguna búsqueda bibliográfica añadida para poder explicar la duda que él planteó. A Alejandro por su apoyo y

ánimo, a la vez que curiosidad por todo lo que le iba contando según iba descubriendo ese maravilloso y a la vez triste mundo de la esofagología tumoral.

A la Unidad Médica del EVI (Equipo de Evaluación de Incapacidades) de Ciudad Real. A todos sus médicos inspectores pero en especial a su jefe José Antonio siempre dispuesto a ayudar y a resolver cualquier problema. Con jefes como él da gusto ir a trabajar. Su asesoramiento junto con la búsqueda que realizó mi mujer han sido de gran ayuda para el estudio de los riesgos ocupacionales en relación al cáncer de esófago.

A Gema por la paciencia que ha tenido con los tres (conmigo y con nuestros hijos), por su apoyo incondicional a pesar de comprobar que en muchas ocasiones yo no avanzaba, mientras que ella no hacía nada más que ofrecerme tiempo y más tiempo del que no disponía. Por su amor, entrega, dedicación, apoyo y aliento siempre pero especialmente durante estos dos últimos años. Sin ella como apoyo logístico de primera línea pero a la vez apoyo humano y afectivo, este trabajo no habría podido concluirse.

A Berta y a Rubén por esas tardes interminables en la buhardilla, tardes en las que ellos no entendían lo que hacía pero que me acompañaban tan felices jugando, deseando que acabara con lo que estaba haciendo en el ordenador para poder salir con ellos a pasear con bici o al parque como hacíamos antes.

A Pepe y a Angeli por todo este tiempo que me han apoyado en la sombra, pues sin su labor de abuelos canguro de forma incondicional, incluso cuando no podían más, no habría podido acabar este trabajo.

A mis padres de los que nunca me ha faltado su apoyo, su ánimo, muchas veces más animoso que yo, y su confianza ciega en que acabaría este trabajo. Les tengo que agradecer muchas cosas además de la vida. Primero me permitieron hacer la carrera que yo quería. Después me permitieron escoger y conseguir el trabajo que yo quería. Ahora con su apoyo en la distancia también como abuelos canguro, me han permitido finalizar este ansiado proyecto.

A José Abel por apoyarme siempre, por estar siempre pendiente de mí y por facilitarme material informático imprescindible tanto software como hardware, sin el cual no podría haber trabajado en mi ordenador y no podría haber avanzado en este estudio.

A Ismael, a Roberto y a Jaime por solucionarme los problemas que surgieron de tipo informático, sobre todo cuando mi herramienta de trabajo se fundió por una subida de tensión, borrando gran parte de los archivos bibliográficos que tenía, así como el propio documento. Por su disponibilidad a cualquier hora y por su ayuda, sin la cual no habría podido recuperar

tanto el documento como alguno de esos archivos que luego me han sido tan necesarios para la finalización del mismo.

A mi abuela Dolores que desde el cielo seguro que se ha alegrado tanto como los de aquí de que acabara, y que ahora está disfrutando igual que nosotros de que ahora tenga más tiempo para los míos. A todos mis abuelos porque a ellos les debo la vida a través de mis padres y porque sé que se sentirían orgullosos de tener un nieto doctor.

A todos los que han colaborado o me han seguido directa o indirectamente, en la lejanía o en la proximidad y que de alguna manera han participado en este proyecto y me han apoyado como si fuera suyo, bien por sus conocimientos, Maika, Anabel; o por sus casas de acogida para madre sola o con niños ya fuera en fin de semana o entre semana en vacaciones, Milagros y Antonio, Teresa, Lola, Alicia, Sefa, M^a Ángeles. Sin su apoyo logístico y humano no habría sido factible este trabajo.

A todos los que me conocen y que no se han cansado de preguntar por la tesis y de animarme a lo largo de estos años, incluso cuando este trabajo ha supuesto que me apartara de ellos temporalmente, pues de la misma manera que me han apoyado, es decir, incondicionalmente, me están esperando para volver a ser lo que éramos antes y volver a estar juntos, como familia y como amigos.



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1 SITUACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer sigue siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial en el siglo XXI. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) representa la tercera causa de muerte en todo el mundo y la segunda en los países desarrollados, sólo superada en éstos por las enfermedades cardiovasculares ¹.

En el año 2002, el programa GLOBOCAN de la OMS estimó que existen 10,9 millones de nuevos casos de cáncer, que 6,7 millones de personas murieron de cáncer y que 24,6 millones viven con esta enfermedad ².

Si al final de la década de los 90 manteniendo las tasas actuales y considerando el crecimiento y envejecimiento de la población mundial, se estimó para 2020, 15 millones de nuevos casos y 10 millones de fallecimientos por el cáncer ^{3,4}, hoy en día con los datos aportados por GLOBOCAN del 2002 se estima que la mortalidad por cáncer en todo el planeta puede elevarse a los 11,5 millones en el 2030 ⁵.

En el año 2000 hubo 1.122.000 muertes por cáncer en los 25 estados que constituyen actualmente la Unión Europea ⁶. Si se considera toda Europa las cifras son menos alentadoras para el 2006, año en que se han estimado 3.191.600 casos diagnosticados (excluyendo cánceres de piel no melanoma) y 1.703.000 muertes por cáncer ⁷.

El cáncer de esófago ocupa el octavo lugar entre los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial, con una incidencia de 462.0000 nuevos casos en el 2002, lo que representa el 4,2 % del total de todos los cánceres diagnosticados en el mundo ese año, según datos de la OMS ².

Debido a su elevada letalidad es la sexta causa de muerte más frecuente por cáncer con 386.000 muertes (un 5,7% del total) para el mismo año, lo que le coloca a la altura de los tumores más letales (los “big killers”) como son el cáncer de pulmón, de hígado, de páncreas y de estómago ².

El cáncer de esófago masculino representó el 5,44 % de los nuevos diagnósticos en hombres, mientras que en mujeres constituyó el 2,89% (GLOBOCAN 2002) ⁸.

Asimismo, según la misma fuente, el cáncer de esófago supuso en el caso de los hombres el 6,89 % total de las muertes por cáncer a nivel mundial, y el 4,26% en el caso de las mujeres ⁸. Tabla I.

	Total mundial nuevos casos cáncer de esófago, 2002		Nuevos casos cáncer de esófago. España, 2002		Total mundial mortalidad por cáncer de esófago 2002		Mortalidad por cáncer de esófago. España 2002	
	Nº casos	Porcentaje	Nº casos	Porcentaje	Nº casos	Porcentaje	Nº casos	Porcentaje
Mujeres	146.723	2,89	261	0,41	124.730	4,26	247	0,72
Hombres	315.394	5,44	1.845	1,89	261.162	6,89	1.577	2,69

Tabla I. Casos nuevos y mortalidad por cáncer de esófago a nivel mundial y en España en el año 2002, por sexos (GLOBOCAN 2002).

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 91.623 muertes en 2000 (57.382 en hombres y 34.241 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. En ese mismo año, el cáncer pasaba a ser la primera causa de muerte en hombres para el conjunto de España y para las Comunidades Autónomas de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-León, Galicia, Madrid, Navarra, País Vasco y La Rioja ⁹.

En mujeres, en el mismo país, aunque aún se sitúa en segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos ¹⁰.

En España el cáncer de esófago fue el responsable del 0,45% del total de muertes por todas las causas en el año 2005, según datos del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), mientras que de la mortalidad total por tumores malignos representó el 1,81% en el mismo año ¹¹.

España contribuyó al total de casos de cáncer de esófago de los países participantes en el estudio EURO CARE-3 con el 3,33% de los mismos ¹². El EURO CARE-3 analizó la supervivencia de 1.815.584 adultos con cáncer diagnosticados desde 1990 hasta 1994. Con respecto al cáncer de esófago este estudio ya señalaba que tenía un mal pronóstico y que la supervivencia a los 5 años no superaba el 10%, siendo España uno de los pocos países en lograr esta cifra.

Distribución geográfica/Tendencias/Estimaciones para el cáncer de esófago

El programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), es un registro de cáncer poblacional en los Estados Unidos, que estima para el año 2007, un total de casos nuevos de cáncer de esófago de 15.560 (12.130 hombres y 3.430 mujeres), de un total de 1.444.920, lo que supone el 1,1% del conjunto de nuevas neoplasias¹³.

La mortalidad por cáncer de esófago en Estados Unidos para este año según datos del SEER se situaría en 13.940 óbitos (10.900 hombres y 3.040 mujeres), de una mortalidad global por neoplasias malignas de 559.650 fallecimientos, lo que supone el 2,49% del total¹³.

Mientras la incidencia de todos los tipos de cáncer ha disminuido en los últimos 30 años en los Estados Unidos (EEUU), fundamentalmente a expensas de un descenso anual de 2,9% en los hombres de raza blanca y un 3,1% en los de raza negra, entre las mujeres la incidencia global de todas las neoplasias se ha incrementado un 0,3%¹⁴.

La mortalidad por neoplasias malignas (que representa la segunda causa de muerte entre todas las causas más frecuentes en EEUU) ha disminuido de forma llamativa en los últimos 15 años (un descenso en las tasas de mortalidad anual de 1,1% desde 1993 al 2002)¹⁴ y especialmente en los 3 últimos años en los que se estiman más de 3.000 defunciones menos anuales por este motivo (alcanzando así el 2,1% anual en el periodo 2002-2004)^{13,15}.

Sin embargo en el caso del cáncer de esófago para los hombres las tasas de mortalidad por 100.000 habitantes han experimentado el incremento más elevado de todos los tipos de neoplasias, manteniéndose anualmente por encima de 7/100.000 durante todo el período de 1990 a 2003 en EEUU¹³.

Este aumento de la mortalidad por cáncer de esófago para los hombres, según datos recientes del SEER, entre el año 1975 y el año 2004, cuantificado mediante el cambio porcentual anual (Annual Percentage Change, "APC"), ha sido de 0,7 (1975-1985), 1,2 (1985-1994) y 0,4 (1994-2004). En el periodo analizado tan sólo el cáncer de hígado se ha mostrado más letal con unos APC para cada una de las décadas estudiadas de 1,5, 3,8 y 1,8 respectivamente¹⁵.

En Europa también se ha constatado ese incremento. El EURO CARE-3¹² recogió 23.193 casos diagnosticados en el periodo 1990-1994 (21.702 hombres y 11.491 mujeres) que representaban el 1,29% de todas las neoplasias, mientras que estudios más recientes^{6,7} indican que las cifras de cánceres de esófago incidentes en Europa sólo en el año 2004 superaban los 43.700 casos (1,5% del total de tumores malignos), y en el 2006 los 34.300 (si bien esta cifra es menor a la anterior representa el 2% del total de cánceres).

Los países europeos con mayor incidencia de cáncer de esófago en varones en el año 2002 son por este orden la Federación Rusa (17% del total), Francia (14,5%) y Reino Unido (14%). Estos países han sido los que además han tenido las tasas más altas a lo largo de la segunda mitad del siglo XX para los hombres ⁸.

El sexo no cambia la distribución del cáncer de esófago en Europa pues Reino Unido (30%), Federación Rusa (17%), Alemania (10%) y Francia (9%) vuelven a encabezar las listas con el mayor número de mujeres con esta patología en el 2002. Se comprueba así que la Europa Occidental con las tres grandes potencias al frente sufre la misma epidemia que ya se ha descrito para EEUU.

La tendencia en los 15 estados miembros de la Unión Europea (UE) hasta el año 2003 era un claro descenso en la mortalidad total por cáncer iniciado en la década de los 90. Sin embargo la incorporación de 10 nuevos estados a la UE en mayo de 2004 ha vuelto a inclinar la balanza hacia el lado más negativo incrementando la mortalidad total en la UE ¹⁶.

Estas tendencias en mortalidad han sido sistemáticamente menos favorables en las últimas dos décadas para los países de nueva incorporación a la UE. En el caso del cáncer de esófago son Hungría seguido de Eslovaquia y Eslovenia los países que presentan las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas de toda la UE ¹⁶.

Este incremento del cáncer en general y de esófago en particular tiene su continuidad en el resto del planeta. Se estima que la incidencia de neoplasias malignas ha aumentado un 19% entre el año 1990 y el 2000, a expensas sobre todo de los países en vías de desarrollo ¹⁷.

Este hecho es lo que algunos autores llaman transición epidemiológica. Se dice que un país estaría en esta transición cuando las enfermedades o trastornos del grupo 2 (enfermedades no declarables tipo cáncer, diabetes, trastornos crónicos endocrinos, neuropsiquiátricos, cardiovasculares, digestivos, respiratorios, etc) predominan sobre las del grupo 1 (enfermedades declarables ya infecciosas o parasitarias, infecciones respiratorias, las que afectan a la madre o al recién nacido y déficit nutricionales) ^{18,19}.

China es el país que mejor representa este modelo de transición epidemiológica. Durante el periodo 1986-1999 las tasas de mortalidad por cáncer en China han aumentado entre 100% y un 200% en edades de 35 a 44 años, y entre un 100% y un 160% en edades de 45 a 54 años ¹⁷.

China aporta más de la mitad de los nuevos casos de cáncer de esófago a nivel mundial. No en vano este tipo de tumor junto con el de estómago han sido las neoplasias malignas más

frecuentes en este país a lo largo del siglo XX, siendo actualmente superadas sólo por el cáncer de pulmón y el de hígado^{20,21}.

La distribución geográfica de los dos tumores digestivos no es la misma a lo largo del país. Mientras el cáncer de estómago es más común en el norte, con un suave descenso en su incidencia y aparece como una enfermedad rara en unos pocos cantones, el cáncer de esófago es raro que aparezca en gran parte del país circunscribiéndose al norte en la cadena montañosa de Taihang y alrededores.

En estas zonas es donde se encuentran los niveles de incidencia más altos del planeta de cáncer de esófago. La región de Linxian en la provincia de Henan es la más afectada por esta epidemia presentando tasas de incidencia ajustadas por edad de 470 por 100.000 habitantes para toda la región, y de 760 por 100.000 para las comunidades del norte, tasas que son 100-150 veces mayores a las obtenidas en EEUU para personas de raza blanca²².

A partir de 1990 se ha constatado en China esa transición epidemiológica con cambio de patrón de incidencia del tipo de neoplasia incluido, de tal manera que tanto Linxian, con un ligero descenso de incidencia de cáncer de esófago en los grupos más jóvenes, como Shanghai que en el periodo 1972-1994 ha disminuido sus tasas a más de la mitad, han notado su efecto^{23,24}.

La segunda zona con más alta incidencia de este tumor del planeta es lo que se conoce desde la década de los 70 como el “Cinturón del cáncer de esófago en Asia Central.”. Se extiende desde la región de XinJiang al noroeste de China, pasa por las repúblicas de Kazakistán, Uzbekistán y Turkmenistán y llega al noreste de Irán y norte de Afganistán. En todos estos países la población afectada casi exclusivamente es de origen turco^{25,26}.

La zona más estudiada del cinturón del cáncer de esófago ha sido la del norte de Irán, concretamente la provincia de Golestan. Esta zona por motivos geográficos se conoce también como el cinturón del Caspio^{27,28}.

China y el cinturón asiático del cáncer esofágico tienen en común el paralelismo existente entre las tasas de incidencia de este tumor en hombres y en mujeres. Cuando las tasas son altas lo son para ambos sexos, incluso en algunas ocasiones más para las damas que para los caballeros. Cuando las tasas son bajas la ratio hombre/mujer alcanza valores de 2-3 puntos enteros aproximándose a las cifras encontradas en otros países²⁹.

En el continente africano es una enfermedad rara salvo en Bulawayo (Zimbawe) y algunas zonas alrededor del lago Victoria donde son los hombres los más afectados. Aunque también es muy rara en Sudáfrica, en las regiones de Transkei, Ciskei y Soweto (sobre todo la

primera), se encuentran las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer esofágico más altas del mundo junto con las ya mencionadas de Linxian en China y el cinturón asiático³⁰. Aquí se vuelve a repetir el patrón donde la incidencia en mujeres corre paralela a la de los hombres.

En América también es un tumor raro. Sin embargo se han visto tasas altas en hombres en Uruguay, sudeste de Brasil (Sao Paulo y Porto Alegre) y nordeste de Argentina³¹. Estas tres zonas delimitan un triángulo conocido como el área del maté. El maté es una infusión similar al té que se toma caliente aspirando por un tubo metálico que lleva directamente el líquido a la garganta.

Argentina y Chile tenían las tasas de mortalidad más altas por cáncer de Sudamérica para los hombres en el año 2000, comparables a EEUU y Canadá, siendo los tumores más frecuentes los de estómago (Chile) y los de pulmón e intestino (Argentina); el cáncer de esófago no aparece como causa importante de fallecimientos (salvo en la zona citada del triángulo del maté)^{32,33}.

En Australia y Nueva Zelanda también se detectó un incremento de los casos de cáncer de esófago sobre todo en varones con tendencias similares a las ya descritas para el resto de países occidentales^{34,35}.

España a principios de los años 90 en un estudio que se realizó en 17 países en Europa (abarcaba de 1951 a 1985) fue junto con Irlanda del Norte, Checoslovaquia y Dinamarca el cuarteto de naciones en las que se detectó un incremento del 100% para los hombres entre 50 y 59 años. En cuanto a las mujeres el mismo estudio colocaba a España también entre las primeras junto a Escocia, Irlanda y Gran Bretaña, aunque en este caso el incremento fue leve (20% al 37%). Tan sólo Noruega conseguía un aumento del 100% en las mujeres entre 50 y 59 años^{36,37}.

La tendencia desde entonces es un crecimiento de la incidencia del cáncer de esófago (sobre todo en hombres), en algunos casos dramático como ya se ha descrito en varios países desarrollados y en vías de desarrollo, en otros más ligero como en España. El caso es que las estimaciones apuntan a que si en 1990 el cáncer esofágico era la vigésimo sexta causa global de muerte en el mundo, hoy ya está situado entre las veinte primeras causas y acompañará a otros tumores (hígado, pulmón y estómago) a colocarse con ellos en lo más alto de dicho ranking^{38,39}.

2 ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA

Dentro de los tumores del tracto digestivo, el esófago es una de las localizaciones más comunes de presentación, por detrás de los de colon-recto, estómago e hígado². Es un tumor que se diagnostica de forma tardía y se trata con poco éxito, pues para muchos pacientes en el momento del diagnóstico la enfermedad está muy avanzada, sigue un curso muy agresivo, manifestándose con recurrencias, metástasis y la muerte en la mayoría de los casos⁴⁰.

2.1 ANATOMÍA DEL ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular o musculomembranoso de unos 25 cm. que se extiende desde la faringe a nivel de la sexta vértebra cervical al estómago, siendo su función principal el facilitar el paso del alimento hasta este último^{41,42}.

El esófago deriva del intestino truncal del embrión. Este intestino truncal consta a su vez de tres grandes regiones: intestino anterior, medio y posterior. El intestino anterior lo constituyen el esófago y el estómago y es ya visible en embriones de 4 ó 5 mm. Se comprueba así que el esófago y el estómago tienen un origen embrionario común⁴³.

El calibre del esófago no es uniforme sino que presenta tres estrecheces normales o fisiológicas: la craneal o cricoidea por encontrarse por debajo del cartílago cricoides en el comienzo del esófago; la media a nivel de la 5ª vértebra torácica llamada aorticobronquial por ser originada por el cayado aórtico y el bronquio izquierdo; y la caudal a unos 3 cm. del cardias, también llamada diafragmática, aunque no es producida por éste sino por la contracción de las fibras musculares circulares del esófago a este nivel⁴¹.

El esófago es el único órgano del cuerpo humano que atraviesa tres zonas anatómicas tan diferentes como son el cuello, el tórax y el abdomen, por lo que clásicamente se le ha dividido en esófago cervical o superior, esófago torácico o medio y esófago inferior o abdominal.

El esófago cervical se coloca justo detrás de la tráquea para así seguir a nivel torácico hasta la bifurcación traqueal (tercera vértebra torácica). Las relaciones en la base del cuello son con el paquete vasculonervioso de éste: a la izquierda con la arteria subclavia izquierda y el nervio vago izquierdo; en el ángulo traqueoesofágico con la arteria carótida izquierda y el nervio recurrente izquierdo (que se apoya en la cara anterior del esófago) y a la derecha con el nervio vago derecho.

En el tórax la aorta torácica cruza dorsalmente al esófago y la vena ácigos flanquea su borde derecho, constituyéndose los tres como los elementos principales del mediastino posterior. En el mediastino cranealmente se relaciona con el lóbulo superior del pulmón derecho, y caudalmente se sitúa retrocardíaco hasta que alcanza el diafragma al que atraviesa por el hiato esofágico (9ª ó 10ª vértebra torácica)^{41,42}.

El esófago abdominal que no suele medir más de 4 cm. va acompañado dorsal y ventralmente por los nervios vagos. Se apoya atrás en el pilar izquierdo del diafragma que lo separa de la aorta. Por delante lo cubre el lóbulo izquierdo del hígado; a la derecha se relaciona con el lóbulo de Spiegel del hígado; y a la izquierda forma un ángulo agudo con el fórnix gástrico (ángulo de His)^{41,44-45}.

El esófago se une al estómago en el punto conocido como cardias⁴⁶. Este término se aplica a una región vaga que incluye el esófago distal, la unión esofagogástrica (UEG) y la porción superior del estómago. Aquí el hiato esofágico hace de lazo al esófago pues tiende a mantener el esófago hacia atrás y hacia abajo.

Esta zona del cardias no se encuentra libre sino que está anclada al hiato esofágico por una serie de estructuras que se oponen al ascenso de la UEG al tórax como son: primero la membrana frenoesofágica que fija el esófago al diafragma; segundo la membrana frenogástrica que fija el cardias y el fundus gástrico al hemidiafragma izquierdo; y tercero la fijación por los ligamentos gastroesplénico, gastrohepático y gastrocólico, así como la contribución de los nervios vagos, la arteria coronarioestomáquica y el peritoneo al mencionado anclaje⁴⁵.

La vascularización arterial se lleva a cabo en el esófago cervical por la arteria tiroidea inferior; en el esófago torácico por ramas esofágicas directas de la aorta y de las procedentes de intercostales y bronquiales; y en el esófago abdominal por ramas esofágicas en la mayoría de los casos de la arteria coronarioestomáquica o gástrica izquierda, pero en otros de la arteria hepática accesoria y hasta de la arteria frénica inferior.

El drenaje venoso (a través de un plexo venoso submucoso con múltiples conexiones entre los distintos segmentos torácicos) se realiza en la zona cervical a las venas tiroideas inferiores; en la parte torácica a las venas ácigos y hemiácigos y a través de ellas a la vena porta; y en la parte abdominal a la vena gástrica izquierda y por tanto a la vena porta.

En la submucosa esofágica se comunican los sistemas venosos de la cava superior y de la vena porta. Cuando se produce un aumento de presión en cualquiera de ellos, las venas

esofágicas se dilatan para derivar la sangre al otro sistema, produciéndose las varices esofágicas^{41,44}.

El hecho más destacable de la irrigación arterial y venosa del esófago es que ningún vaso arterial o venoso de gran calibre se encarga de la vascularización esofágica, por lo cual es posible el arrancamiento del esófago desde uno de sus extremos (stripping), sin producir grandes hemorragias⁴⁴.

Los nervios del esófago tienen un origen doble: el parasimpático (claramente relacionado con la motilidad esofágica) a través de los nervios vagos directamente o a través de los recurrentes; y el simpático (con función no totalmente esclarecida) a través del ganglio estrellado y de los ganglios torácicos^{41,44}.

Los linfáticos del esófago drenan en la parte cervical y torácica alta a los ganglios paratraqueales o incluso a los de la cadena de la yugular interna; en la parte torácica media e inferior a ganglios traqueobronquiales, mediastínicos posteriores o diafragmáticos; y en la parte abdominal a los ganglios del cardias^{41,44,46}.

Se explica así porqué las lesiones malignas del tercio superior del esófago pueden producir primero metástasis en los ganglios cervicales; mientras que las lesiones en el tercio inferior del esófago producen metástasis en los ganglios celíacos y gástricos⁴⁶.

2.2 FISIOLÓGÍA DEL ESÓFAGO

La función principal del esófago es conducir los alimentos desde la faringe hasta el estómago y para este fin se encuentran coordinados los movimientos que se producen en este órgano⁴⁷.

El esófago en reposo se comporta como un tubo de presión negativa, cerrado en sus dos extremos por zonas de alta presión que le separan arriba de la faringe (donde existe una presión similar a la atmosférica), y abajo del estómago (en donde existe una presión positiva.). Se distinguen así dos esfínteres: el esfínter esofágico superior (EES) y el esfínter esofágico inferior (EEI) que en reposo aseguran el que no penetren en el esófago ni contenido gástrico ni el aire que pasa por la faringe durante la respiración⁴⁴.

En condiciones normales se distinguen dos tipos de movimientos peristálticos en el esófago: los peristaltismos primario y secundario. El primario es una onda peristáltica que empieza en la faringe y se extiende al esófago. Dura de 8 a 10 segundos, sin embargo los

alimentos deglutidos sólo tardan de 5 a 8 segundos en llegar al estómago por el efecto adicional de la gravedad ⁴⁷.

Si la onda peristáltica primaria no llega a transportar la totalidad de los alimentos que han llegado al esófago, la distensión de éste origina una onda peristáltica secundaria para terminar de vaciarlo. Estas ondas son similares a las primarias pero su origen es esofágico, no faríngeo ⁴⁷. Éste es uno de los principales mecanismos de defensa del esófago frente al reflujo ácido del contenido gástrico ^{44,45}.

Existen unas ondas terciarias simultáneas en el tiempo a las anteriores, que pueden ir o no precedidas de deglución. Suponen un efecto barrera porque no permiten el avance del bolo alimenticio, y aunque pueden aparecer en sujetos normales, sobre todo en edades avanzadas, aparecen en trastornos motores esofágicos relacionados con el reflujo, por lo que se postula que se puedan deber a la acción del ácido-pepsina o las sales biliares sobre la musculatura o el plexo nervioso del esófago ⁴⁵.

En el esófago abdominal, extendiéndose 4 ó 5 cm. por encima de la UEG, el músculo circular del esófago se encuentra engrosado constituyendo el EEI o esfínter gastroesofágico ⁴⁷. Microscópicamente no se diferencia del resto del esófago, sin embargo es muy importante desde el punto de vista fisiológico pues permanece en contracción tónica permanente hasta que se produce una deglución y comienzan las ondas peristálticas ya comentadas.

Así se comprueba por manometría esofágica que tras la deglución el EEI sufre primero un descenso de la presión o relajación seguido de un aumento o contracción, de tal manera que cuando acaba la relajación receptiva la última contracción termina por empujar el bolo al estómago ⁴⁴.

La función principal del EEI es evitar el reflujo ácido del contenido gástrico al esófago. La mucosa del esófago excepto en su octava parte inferior no está preparada para resistir ese contenido ácido, siendo la contracción tónica de ese esfínter el mejor mecanismo de defensa frente al reflujo, pero no es el único ⁴⁷.

También ayudan a mantener competente el EEI la acción de pinza del diafragma, pues sus pilares tiran del esófago hacia abajo y hacia atrás sobre todo en la inspiración, acodándolo y reduciendo su luz; la válvula de Gubaroff (resalte mucoso en la cavidad gástrica a la altura del ángulo de His) se dirige hacia el esófago obstruyendo su luz cuando se distiende el estómago; una roseta mucosa a nivel de la UEG que actúa cual válvula cerrándose al aumentar la presión intraabdominal y reduciendo así la luz intraesofágica; y por último los medios de fijación del estómago y del esófago al diafragma ya comentados ^{44,47}.

Por lo tanto la UEG funciona como una válvula unidireccional que permite el paso del alimento en sentido anterógrado y evita el reflujo retrógrado. Sin embargo sí debe permitir el reflujo en determinadas situaciones como son el eructo y el vómito, que pueden ser a su vez mecanismo de defensa de agresiones que sufra el estómago por irritación, distensión o excitabilidad excesiva⁴⁴.

2.3 HISTOPATOLOGÍA DEL ESÓFAGO

2.3.1 Histología del esófago

El esófago como toda víscera del aparato digestivo derivada del intestino truncal, posee una túnica mucosa, una submucosa, una muscularis y una adventicia. El esófago abdominal en gran parte posee una túnica serosa^{41,48}.

La mucosa consta de un epitelio poliestratificado de células aplanadas, de una lámina propia y de muscularis mucosae (tejido muscular liso muy característico del tubo digestivo).

La submucosa está formada por tejido conjuntivo bastante laxo no adherido a la muscularis, por lo que la mucosa puede formar pliegues hacia la luz del órgano. En la submucosa pueden aparecer glándulas cuyos conductos excretores desembocan en la luz del esófago.

La túnica muscular o muscularis consta de una capa interna de fibras circulares de músculo liso y una externa de longitudinales de músculo estriado. Las circulares son la continuación arriba del músculo constrictor caudal de la faringe y abajo de las similares en el estómago. Las longitudinales se originan en una cresta del cricoides para confundirse en el cardias con las homónimas del estómago.

La túnica externa o adventicia es una delgada capa de tejido conjuntivo laxo que rodea a la muscularis y que se continúa con el tejido conjuntivo adyacente sin límite claro. Es por este tejido por el que el esófago puede ascender en los movimientos de deglución⁴¹.

La transición entre el epitelio escamoso del esófago y la mucosa glandular del estómago es brusca en la mayoría de los individuos normales⁴⁹. Aún así esta transición no se encuentra en la UEG sino en el esófago distal, donde el primer o segundo centímetro de esófago a partir de la UEG ya está revestido de epitelio columnar o cilíndrico semejante al del estómago⁴⁶.

2.3.2 Lesiones precancerosas en el esófago

Está considerado como tal el esófago de Barret (EB) ⁵⁰⁻⁵⁴.

En el esófago de Barret el epitelio escamoso estratificado normal del esófago es reemplazado por un epitelio columnar especializado más propio de otras mucosas del tubo digestivo como son las del intestino, del cardias o del fundus gástrico ⁵⁰⁻⁵².

Es lo que se denomina en la literatura como metaplasia intestinal por ser ésta la más frecuente. Este reemplazo es muy probable que sea como consecuencia de la acción prolongada en el tiempo de los contenidos gástricos, o lo que es lo mismo del reflujo gastroesofágico (RGE) ⁵⁰⁻⁵⁴. De hecho se considera que el EB aparece en el 11-14% de los pacientes con RGE ⁵³.

El adenocarcinoma se desarrolla en la mayoría de los casos (aunque no en todos) sobre ese EB ^{50,53}. Se estima que el EB aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia desde 30 hasta 125 veces más. Por esta razón se sospecha si el incremento en la incidencia del adenocarcinoma se debe a un aumento en la incidencia del EB.

Estudios recientes demuestran que la incidencia de EB diagnosticado está aumentando y que es independiente del gran número de endoscopias gastrointestinales que se realizan actualmente ⁵⁰.

Afortunadamente la proporción de casos de EB que luego desarrollan cáncer es relativamente pequeña y se estima en 0,5% anualmente. La presencia de displasia es el hecho más conocido que mejor predice la progresión hacia la malignidad en el EB. De esta manera los sujetos con un alto grado de displasia evolucionarían hacia la neoplasia en el 10% de los casos al año ⁵⁴.

Esta progresión neoplásica se caracteriza por tres estadios bien definidos: metaplasia, bajo grado de displasia y alto grado de displasia. Se han confirmado alteraciones genómicas en esta transformación maligna del EB, ya sea por pérdida o por ganancia de segmentos en el genoma.

De esta manera la pérdida de los segmentos 7q33-q35 supone la diferencia entre el bajo grado y el alto grado de displasia, mientras que la pérdida del segmento 16q21-q22 y la ganancia del 20q11.2-q13.1 discriminan el alto grado de displasia y el adenocarcinoma ⁵³.

Este hecho también se ha comprobado en análisis genéticos de adenocarcinomas esofágicos que asientan sobre EB previo, que revelan pérdidas frecuentes de

cromosomas (4q, 5q, 9p y 18q), ganancias de cromosomas (8q, 17q y 20q) y amplificaciones genéticas ocasionales (7, 8 y 17q) ⁴⁰.

Se acepta internacionalmente que cuanto más largo sea el segmento esofágico con EB mayor es el riesgo de progresión a adenocarcinoma. Se ha establecido un límite en 3 cm., de tal manera que si el segmento con EB es mayor se reconoce como un segmento largo y por lo tanto con más riesgo de malignización ⁵¹⁻⁵².

La mayoría de los pacientes con EB presentan segmentos por debajo de esos 3cm. En estudios recientes se ha encontrado que para estos pacientes con segmento corto de EB, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma no es tan bajo con respecto a aquellos con segmento largo como cabría esperar ⁵¹.

2.3.3 Patología tumoral benigna

Los tumores benignos son raros y también rara vez dan sintomatología. El más frecuente es el leiomioma, pero también pueden aparecer fibromas, lipomas, hemangiomas, neurofibromas y cualquier tumor mesenquimatoso benigno ^{49,55}.

Se han descrito en la literatura 1679 leiomiomas desde 1875 hasta 1996 ⁵⁶. El pico de edad de estos tumores musculares benignos encontrados en el esófago se sitúa entre los 30 y 59 años a diferencia de los tumores malignos que suelen aparecer a partir de la sexta década de la vida.

2.3.4 Patología tumoral maligna

Existen básicamente dos tipos histopatológicos de cáncer de esófago, cada uno con un comportamiento clínico distinto. El carcinoma de células escamosas es el más habitual a nivel del tercio superior y medio ^{49,55,57-58}, mientras que en el tercio inferior predomina claramente el adenocarcinoma ^{55,57-60}.

Del resto de tumores malignos que representan menos del 10% del total se hará una breve descripción por estar incluidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O) en su tercera versión ⁶¹.

2.3.4.1 Carcinoma de células escamosas (CCE)

También denominado, en otras localizaciones como la piel, carcinoma epidermoide o espinocelular. Es la lesión maligna más frecuente a nivel mundial en el esófago hoy en día, si bien en los países más desarrollados no representa más de la mitad de los casos ^{49,57-58}.

El CCE debe su nombre al ser una neoplasia maligna que se origina en células epiteliales que derivan de una de las tres capas germinativas (en este caso endodermo) y se llama de células escamosas porque produce las mismas células identificables en cualquiera de los epitelios pavimentosos estratificados del organismo (vg. esófago, bronquios, laringe, faringe, cavidad oral, piel, etc.).

Al igual que los carcinomas de otras localizaciones en el esófago comienzan como lesiones in situ inaparentes. Cuando ya se hacen manifiestos se considera que la mitad de los tumores se presentan en el tercio medio, el 30% en el tercio inferior y menos del 20% en el tercio superior.

Tanto el CCE como el adenocarcinoma, que juntos suponen más del 95% de todos los tumores esofágicos, pueden presentarse macroscópicamente con formas polipoides o vegetantes, ulcerosas o infiltrantes difusas; aunque muchos casos pueden aparecer como combinaciones de las anteriores siendo indistinguibles unas formas de otras ⁴⁹.

Todos los cánceres de esófago tienden a diseminarse por contigüidad aunque también metastatizan vía linfática fundamentalmente (a los ganglios paratraqueales, traqueobronquiales y del cardias) y vía hemática en menos ocasiones. Por contigüidad afectan laringe, tráquea, tiroides, nervios recurrentes y pericardio ^{41,44,46,49}. Por vía hemática las metástasis viscerales afectan más frecuentemente a hígado y pulmones.

2.3.4.2 Adenocarcinoma (AC)

El adenocarcinoma es una neoplasia maligna de células epiteliales que se caracteriza por un crecimiento glandular en su estudio histológico ⁴⁹. Este tipo de tumor es el responsable de la gran eclosión en el mundo occidental en las tres últimas décadas de las neoplasias esofágicas, de tal manera que si en los años 70 representaban no más del 5-10% del total de esta patología, hoy ya suponen más del 40%-50% en los países desarrollados ^{57,59-60,62}.

Este incremento del AC esofágico, particularmente en el esófago distal, ha ido paralelo al incremento de AC gástrico, especialmente del cardias. Es por esto que algunos autores hablan del concepto de tumores de la UEG ^{57,63}. En este sentido se describe el RGE como un factor de riesgo común a ambos tumores.

Sin embargo estudios recientes demuestran diferencias epidemiológicas entre AC esofágico y el AC gástrico del cardias, de tal manera que actualmente se les considera enfermedades diferentes ⁶⁴⁻⁶⁵.

Estas diferencias epidemiológicas consisten en lo que algunos autores llaman el efecto cohorte de nacimiento. Esto es debido a que el AC esofágico ha incrementado su incidencia en personas más jóvenes (45-65 años) que el AC gástrico que sigue apareciendo a partir de la sexta década de la vida ⁶⁴.

Macroscópicamente puede adoptar las mismas formas que el CCE y se localiza casi en la práctica totalidad de los casos en el tercio inferior del esófago, y en muchas ocasiones en su porción abdominal ^{49,57,63-64}.

Carcinomas no diferenciados

2.3.4.3 Sarcomas

Son muy raros. Pueden ser de cualquier tipo siendo los más frecuentes los leiomiomas. De estos últimos hay descritos 165 en la literatura en el periodo de 1875 a 1996. Aún así no representarían más del 0,5% al 1,5% de todas las tumoraciones malignas del esófago ⁵⁶.

Los leiomiomas como otros tumores malignos aparecen en la sexta década de la vida y se localizan al igual que los leiomiomas y los AC en el tercio inferior. Se diferencian de los leiomiomas en que éstos crecen intramuralmente y los sarcomas lo hacen de forma intraluminal ⁵⁶.

Los sarcomas en general como otros tumores malignos se acompañan de disfagia, dolores y pérdida de peso. Un tercio de los leiomiomas han metastatizado en el momento del diagnóstico y su supervivencia a los 5 años no supera el 20% ⁵⁶.

2.3.4.4 Linfomas

Es un tumor muy poco frecuente, que se comporta como los linfomas de otras localizaciones. Pueden adoptar formas polipoideas o infiltrantes como la mayoría de los tumores malignos a este nivel. Su pronóstico también es infausto ^{49,66}.

Existe una forma especial de linfomas esofágicos que son los que asientan en pacientes infectados por VIH. Se trata de linfomas no Hodgkin tipo B en la mayoría de

los casos. No hay más de 25 casos publicados en la literatura y su supervivencia es muy corta a pesar del tratamiento quimioterápico ⁶⁷.

2.3.4.5 *Carcinoma de células pequeñas*

Se trata de un tumor extremadamente maligno con un tipo de células epiteliales, generalmente pequeñas (de ahí su nombre), con citoplasma escaso o ausente, redondas u ovals. Es la clásica “célula en grano de avena” también conocida en la literatura anglosajona como “oat cell”. Hay variantes si las células son fusiformes o poligonales denominándose así el carcinoma de células pequeñas poligonales o fusiformes ⁴⁹.

Los tumores de células pequeñas más conocidos por ser más frecuentes son los que asientan en el pulmón. Pero desde los dos primeros casos extrapulmonares descritos por McKeown en 1952 se ha referido que pueden asentar en laringe, tráquea, glándulas salivares, páncreas, cérvix uterino, próstata, piel y esófago.

El dato anatomopatológico más característico de estos tumores es que con la tinción de Grimelius sus células presentan argirofilia en un 25% de los casos, encontrándose gránulos secretores neuroendocrinos al microscopio electrónico en un 27% ⁶⁸⁻⁶⁹.

En el esófago se suelen localizar casi todos en tercio inferior (48%-56%) y tercio medio (40%-45%) equiparándose así con la distribución ya descrita para los tumores más frecuentes tipo CCE y AC ⁶⁹.

También se asemejan a los tumores más frecuentes en la edad media de aparición (64 años) y en la razón hombre/mujer que sigue siendo desfavorable para los caballeros en 1,57:1.

El dato más favorable es que es muy raro en el esófago y desde 1952 no se han registrado más de 230 casos en la literatura. En todos los casos estudiados se comportaba igual que un “oat cell” típico del pulmón.

Como para otros tumores esofágicos el que estuviera limitado al esófago o no y un tamaño mayor o menor de 5 cm., se consideraban factores pronósticos a favor o en contra respectivamente. Lo cierto es que dada su agresividad no se han reflejado supervivencias superiores a 37 meses, pues como para casi todas las neoplasias esofágicas en el momento del diagnóstico ya han metastatizado el 50% de los tumores ⁶⁸⁻⁶⁹.

2.3.4.6 *Melanosarcoma*

Aunque es muy raro el melanoma también puede asentar en la mucosa del esófago. Suele ser pedunculado o polipoideo y asentar en el tercio medio e inferior del esófago. Sólo se han recogido 238 casos en la literatura y aunque tiene un comportamiento muy agresivo como otros melanomas, la esofagectomía puede conseguir supervivencias del 37% a los 5 años⁷⁰⁻⁷¹.

2.3.4.7 *Tumor carcinoide*

Aunque los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal son relativamente comunes, son muy raros en el esófago. En una revisión de 50 años de 13.715 carcinoides del SEER encontraron sólo 6 que asentarán en el esófago⁷².

En otra revisión a nivel internacional se describieron 14 tumores carcinoides del esófago. Diez de estos tumores asentaron en el tercio inferior del órgano y 6 en la UEG⁷³. Se trata de tumores que emergían de las células argirófilas endocrinas de la mucosa del esófago asentándose en submucosa, si bien tan sólo en uno se describió el síndrome carcinoide característico con una eliminación del ácido 5-hidroxi-indol-acético en orina de 24 horas tres veces por encima de lo normal.

El tamaño de estos tumores fue de media 4 cm. (rango de 1 a 12 cm.), la media de edad fue 60 años (rango 45-82) y al igual que en el resto de tumores esofágicos afectaron más a hombres que a mujeres (12/2).

Aunque se han descrito células argirófilas en la mucosa del EB en un 95%, tan sólo 2 de los 14 casos asentaban en un EB, asociándose además a AC esofágico.

Su diagnóstico diferencial macro y microscópico puede ser complicado sobre todo porque pueden asemejar CCE poco diferenciados o carcinomas de células pequeñas. En estos casos es necesario usar técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica para llegar al diagnóstico⁷²⁻⁷³.

En series más recientes se distinguen los tumores típicos de los que no lo son, siendo mucho más frecuentes estos últimos. De ahí la dificultad del diagnóstico y la correcta clasificación de estos tumores pues en muchos casos se incluyen dentro de los AC o de otros tumores esofágicos⁷⁴.

Los carcinoides típicos se caracterizan por su menor tamaño en el momento de detectarse, su menor tendencia a metastatizar y mejor postoperatorio en comparación con los atípicos.

2.3.4.8 *Otros tumores malignos*

El sarcoma de Kaposi es un tumor frecuente en el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). De hecho se encuentra en el 50-60% de los pacientes que mueren por SIDA. Estos tumores se encuentran diseminados por todo el tracto digestivo, pero son particularmente frecuentes en la boca e hipofaringe pudiendo aparecer también en el esófago. No suelen dar síntomas y no suelen requerir tratamiento aunque su presencia se asocia con mal pronóstico ⁵⁵.

3 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de los tumores de esófago dependen de dónde estén éstos localizados. De esta manera se reconocen unos factores de riesgo clásicos para el CCE^{58,75} y los que se han identificado como nuevos para el AC^{57,75-76}. Tabla II.

La comprensión de los procesos de carcinogénesis y sus relaciones con el esófago no están completamente aclarados. De hecho estos procesos se están conociendo mejor actualmente y tienen mucho que ver con factores de riesgo que se han descrito para el tumor de esófago como tales recientemente, concretamente para el adenocarcinoma. Tabla II.

Factores de riesgo para los tumores malignos esofágicos más frecuentes.

Carcinoma de células escamosas	Adenocarcinoma
60-70 años	50-60 años
Sexo masculino	Sexo masculino
Raza negra	Raza blanca
Hábito alcohólico	Reflujo gastroesofágico
Tabaco	Tabaco
Dieta sin frutas ni vegetales	Obesidad
Carcinógenos ingeridos:	Hernia hiatal
A. Nitratos (convertidos en nitritos)	
B. Opio inhalado	
C. Toxinas de hongos en vegetales encurtidos	
Susceptibilidad del huésped:	Esófago de Barret
• Síndrome de Plummer-Vinson o Paterson-Kelly	
• Hiperqueratosis congénita con depresiones en palmas y plantas (tilosis palmar y plantar)	
• Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello previo	
Lesión mucosa por agentes físicos:	Relajantes del esfínter esofágico inferior:
• Té caliente	• Benzodiacepinas
• Ingestión de lejía	• Broncodilatadores (Agonistas beta 2, teofilinas y anticolinérgicos)
• Estenosis por radioterapia	
• Acalasia crónica	

Tabla II. Factores de riesgo de los tumores malignos esofágicos.

Existen varios factores de riesgo clásicos del cáncer de esófago, si bien unos pocos pueden considerarse hasta la fecha como causas claras de esta neoplasia, ha habido un claro cambio de patrón del tipo de tumor dentro de la transición epidemiológica que se está produciendo a nivel mundial.

Existen otros factores de riesgo cuya evidencia científica es incierta como son para el CCE las deficiencias dietéticas de oligoelementos como el molibdeno o el zinc y de vitamina A, así como el esprúe celíaco⁵⁷. En el caso del AC se considera que el consumo moderado de alcohol, el uso de aspirinas o antiinflamatorios no esteroideos, una dieta rica en fibra y fruta, y la infección por *Helicobacter pylori* de cadena *cagA* podrían tener un efecto protector; y por otro lado para este mismo tumor siguen en discusión la medicación antirreflujo, factores genéticos o hereditarios y una dieta rica en grasas⁷⁵⁻⁷⁶.

3.1 TABACO

El tabaco se ha convertido en la primera causa de muerte evitable en el mundo. Según estudios publicados en el año 2006, el hábito de fumar sería la segunda causa de mortalidad total a nivel mundial, tan sólo superada por la hipertensión arterial y por lo tanto la primera claramente evitable⁷⁷.

Desde los trabajos clásicos de Doll y Peto a principios de los años 80 ya quedó demostrado que el tabaquismo es el doble de peligroso que la suma de todas las demás amenazas de cáncer más comunes⁷⁸. Estos mismos autores en trabajos más recientes siguen considerando una de las 10 causas específicas más importantes de mortalidad al hábito tabáquico que se relaciona con las muertes por cáncer oral, de faringe, laringe y de esófago⁷⁹.

Si bien reconocen que el aumento de número de óbitos totales por esta causa puede estar influenciado (actuaría como factor de confusión) por otro factor de riesgo como es el alcohol que potenciaría su efecto.

Estudios recientes publicados por el grupo de trabajo de la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer), establecen comparando fumadores con no fumadores, un riesgo relativo (RR) para los primeros de desarrollar CCE y AC de esófago de 2 a 5 y de 1,5 a 2,5 respectivamente⁸⁰.

Este mismo grupo de trabajo reconoce que el tabaco es carcinogénico para el hombre para los tumores del tracto aerodigestivo superior (entre los que se incluye el esófago), no sólo en su forma de consumo más habitual (el cigarrillo) sino también si se fuma en pipa, puros o en bidis (una pequeña cantidad de tabaco se enrolla en una hoja de otra planta) que es una forma de consumo muy habitual en la India.

Otra forma importante de consumo de tabaco es mascararlo. Esta costumbre es típica en algunas regiones de la India como Assam al noreste, o Chennai y Trivandrum al sur. En

Assam mascar betel (mezcla para masticar compuesta de hojas de betel y nueces de areca) supone un mayor riesgo de cáncer esofágico que mascar cualquier otra forma de tabaco. Sin embargo para las otras regiones el hábito de mascar tabaco supone un mayor riesgo para tumores de la cavidad oral, mientras que el fumar lo es para tumores faríngeos y esofágicos ⁸¹⁻⁸².

3.2 ALCOHOL

Al igual que las neoplasias malignas de la cavidad oral, faringe e hígado, el cáncer de esófago está estrechamente relacionado con un consumo habitual y prolongado en el tiempo de bebidas alcohólicas. Esta asociación es proporcional a la cantidad consumida, y si bien parece haber más riesgo cuando se consume licores de alta graduación en comparación con la cerveza o el vino, cuando aumenta el consumo de cualquier tipo de bebida alcohólica también aumenta el riesgo de cáncer esofágico ⁸³.

Los CDCP (Centers for Disease Control and Prevention) consideraban en 1990 a la mortalidad del cáncer de esófago atribuible al alcohol, como una de las causas mayores que contribuían a la mortalidad total relacionada con este factor, junto con los accidentes de coches, homicidios, suicidios y cirrosis hepática alcohólica ⁸⁴.

En publicaciones más recientes las mismas fuentes estimaban que de los 12.500 óbitos para el año 2001 en EEUU de cáncer de esófago, 447 (394 hombres, 53 mujeres) se relacionarían directamente con el alcohol ⁸⁵.

En Europa occidental y Norteamérica se estima que cerca del 90% del riesgo de cáncer esofágico puede ser atribuido al alcohol y al tabaco. Estos dos factores de riesgo juntos tienen un efecto multiplicativo que ya se describió a principios de los años 80 con la siguiente función paramétrica:

$$\text{Riesgo Relativo} = \text{Exp} (0,025 \times \text{ALC}) (\text{TOB} + 1)^{0,54}$$

ALC es el consumo medio diario de etanol en gramos.

TOB es la cantidad media diaria de tabaco fumado en gramos.

Esta fórmula refleja fielmente el aumento exponencial del riesgo asociado cuando aumenta el consumo de alcohol, en comparación con el incremento lineal del riesgo asociado cuando aumenta el consumo de tabaco ²⁹.

Se han desarrollado múltiples estudios en los que se ha tratado de dilucidar que proporción de riesgo es atribuible a cada uno de estos dos factores. Uno de los primeros fue el

realizado al comienzo de la década de los años 80 en el departamento de Calvados en Francia, donde existen las tasas más altas de carcinoma esofágico en ese país. Este estudio demostró esos incrementos lineal y exponencial en el riesgo para el consumo de tabaco y alcohol respectivamente ⁸⁶.

Esta asociación ha sido estudiada más recientemente, encontrándose un incremento no lineal en el riesgo de cáncer esofágico cuando interactuaba el tabaco con un consumo ligero o moderado de alcohol (0,1-30g/día), mientras que si lo hacía con un consumo excesivo de alcohol el incremento era según un modelo multiplicativo simple. En el caso del alcohol el mismo estudio refirió que este factor era responsable del 18% de los casos (CCE) de los no fumadores y del 77% de los fumadores de la población analizada ⁸⁷.

Se han usado modelos de Cox (para variables tiempo-dependientes) para ajustar estos dos factores. Así en trabajos recién publicados se ha encontrado que el RR de CCE para fumadores habituales es 9,27 (IC: 4,04; 21,29), dato que supone más del doble del RR para AC en fumadores (RR: 3,7; IC: 2,2; 6,22). Esto supone un riesgo atribuible poblacional para los fumadores del 77% (IC: 0,55; 0,89) en el CCE y del 58% (IC: 0,38; 0,72) en el AC.

Estos modelos para los consumidores habituales de más de 3 bebidas alcohólicas diarias en comparación con los de sólo una, determinan un RR de 4,93 (IC: 2,69; 9,03) para el CCE, no encontrándose en este grupo un riesgo significativo debido al alcohol para el AC esofágico ⁸⁸.

3.3 EDAD, SEXO Y ETNIA

La gran mayoría de tumores esofágicos aparecen a partir de la sexta década de la vida ^{29,40,49,55-57,69}. Aunque algunos autores consideran que el AC aparecería a las mismas edades que el resto de tumores esofágicos ⁸⁹, otros autores recogen edades más tempranas de aparición para este tumor ^{64,75}.

Casi todas las neoplasias esofágicas afectan más al hombre que a la mujer y esto es válido tanto para el CCE como para el AC, en una proporción hombre/mujer que oscila entre 3/1 y 7/1. Sin embargo sí se presentan diferencias étnicas entre estos dos tumores mayoritarios del esófago.

Así se comprueba que el CCE es el predominante entre los chinos ²⁰⁻²³, caucásicos ²⁶⁻²⁸, y en el mundo occidental sobre todo en los negros (fundamentalmente afroamericanos) donde representa más del 70% de las neoplasias esofágicas ⁹⁰. De hecho desde 1950 hasta 1990 las

tasas para los hombres de raza negra en EEUU, según datos de los CDCP, eran tres veces más altas que para los de raza blanca ⁹¹.

Para el resto de etnias entre los hispanos el CCE es el más frecuente pero sólo alcanza el 50-55% de todos los tumores esofágicos (un poco más en las mujeres hispanas: 57%). El AC es la imagen especular de tal manera que para los hispanos se sitúa en torno al 40%, para los negros afroamericanos es de menos del 30% y para los blancos no hispanos casi el 60%.

En el caso de los asiáticos norteamericanos y de los que viven en las islas del Pacífico el CCE también es el más frecuente (75%) tanto para hombres como para mujeres; sin embargo, a pesar de tener tasas de CCE hasta un 81% más altas que los blancos para el mismo tumor, eran un 64% más bajas que para los negros. Para esta población asiática las tasas de AC también eran más bajas que para las personas de raza blanca y las de raza negra ⁹².

Estas cifras son extrapolables al resto de Occidente donde el dato evidente es el aumento del AC en la población masculina de raza blanca, aunque también en las mujeres se ha incrementado este tipo de tumor, si bien no de forma tan brusca y acelerada como ha sucedido en el sexo masculino.

3.4 REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE), HERNIA HIATAL (HH) E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El reflujo gastroesofágico (RGE) es uno de los trastornos gastrointestinales más prevalente en el mundo. En estudios poblacionales en EEUU se estima que el 7% de todos los norteamericanos lo sufren diariamente, mientras que el 20% lo haría mensualmente y el 59% de forma intermitente ⁹³.

En la última década se ha recogido suficiente evidencia para considerar al RGE como uno de los principales factores de riesgo del AC esofágico. Esta asociación es dosis dependiente de tal manera que cuanto más frecuente, más severo y de mayor duración en el tiempo es el RGE mayor es el riesgo para este tumor ⁹⁴⁻¹⁰¹.

Así se estima que para las personas que sufren este trastorno durante años y con cierta severidad el riesgo de AC llegaría hasta 43 (IC: 18,3; 103,5) siendo mucho menos para el AC del cardias (RR: 4,4; IC: 1,7; 11,0). El riesgo para el CCE esofágico no se asocia con el RGE

⁹⁴.

Este riesgo se mantiene elevado incluso si se practica cirugía antirreflujo. Además el riesgo para las mujeres es similar al de los hombres, aunque el número de casos siempre es mucho menor en el sexo femenino ⁹⁵.

Se ha intentado relacionar con el RGE otro factor de riesgo como es la obesidad con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m², pues se ha encontrado que las personas obesas (con IMC>30 kg/m²) tienen un riesgo relativo de hasta 16,2 veces mayor (IC: 6,3; 41,4) que las que tienen un IMC<22 kg/m². Esta asociación no cambia cuando se ajusta el modelo para controlar el efecto del RGE ⁹⁶.

De hecho se considera que el incremento del AC esofágico en el mundo occidental va asociado a un incremento de la obesidad que produciría un aumento del RGE, a su vez debido a un aumento de la presión intrabdominal ⁵⁷.

En un metaanálisis reciente que revisó nueve estudios publicados hasta el año 2004, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en 6 que relacionaban el IMC con RGE, en 7 el IMC y esofagitis erosiva, en 6 IMC con AC esofágico y en 4 IMC con AC del cardias ⁹⁷.

También se ha estudiado la relación que puede haber entre la medicación que relaja el esfínter esofágico inferior (EEI) que facilitaría el RGE con el consiguiente riesgo de desarrollar neoplasias en el tracto digestivo superior.

Así se realizó un estudio de los casos de AC y CCE esofágicos en Suecia entre los años 1995-1997. A todos los participantes en el estudio se les preguntó por el uso de anticolinérgicos, agonistas beta adrenérgicos, aminofilinas y benzodiazepinas. Los investigadores asumieron un periodo de latencia de desarrollo de cáncer de 20 años.

Con estas premisas se encontró un mayor riesgo (RR: 3,9; IC: 2,2; 6,4) de neoplasias en aquellos que usaron diariamente alguna de las medicaciones señaladas por más de 5 años en comparación con los que no las usaron. Asimismo no hubo asociación entre el uso de este tipo de fármacos y el CCE esofágico y el AC del cardias.

Si ajustaban el modelo por el RGE no se encontraba esta asociación con lo que los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar AC esofágico al usar fármacos que relajaran el EEI se debía al incremento del RGE, estimando en dicho estudio que el uso de relajantes del EEI por un periodo prolongado sería el responsable del 10% de los AC en el esófago ⁹⁸.

Se ha investigado la relación entre RGE y el consumo de antagonistas de receptores H2 (anti-H2) y antiácidos con el desarrollo de AC. El uso prolongado (más de 4 años) de los anti-H2 no se asocia con riesgo de AC (odds ratio OR: 1,3; IC: 0,6-2,9), pero si el consumo es

intermitente el OR se eleva a 2,1 (IC: 0,8-5,6). Este riesgo también se incrementa ligeramente entre los consumidores de antiácidos⁹⁹.

En los últimos años se han publicado estudios que recogen la asociación entre RGE, EB, IMC y hernia hiatal (HH) con el AC esofágico¹⁰⁰⁻¹⁰². Así revisiones recientes sobre RGE, EB y cáncer esofágico encuentran publicaciones actuales en las que la HH, junto con la esofagitis y disfagia, son elementos comunes que aparecen en las historias clínicas de pacientes con AC de esófago¹⁰⁰.

Cuando se estudia la HH como factor de riesgo para el AC se comprueba que la asociación con RGE eleva el riesgo de padecer este tumor de 6 (HH sin RGE, OR: 5,85; IC: 3,18-10,75) a 8 veces más (HH con RGE, OR: 8,11; IC: 4,75-13,87). De forma similar se encuentra que a mayor IMC mayor riesgo de HH y de RGE incluso entre los sujetos designados como control del estudio¹⁰¹.

Publicaciones recientes relacionan la longitud del EB y el tamaño de la HH con la displasia de alto grado y el AC esofágico, considerándolos como el extremo final de un proceso que comienza con el RGE que a su vez es responsable de la aparición de EB¹⁰².

Cuando se ha relacionado el IMC con el tabaco y el alcohol se ha encontrado que el riesgo de AC aumenta de forma dosis-dependiente cuando lo hace el IMC en edades entre 20 y 40 años. El alcohol no aparece como factor de riesgo para el AC y la predominancia masculina no se puede explicar por las diferencias sexuales encontradas en el riesgo de exposición a estos factores¹⁰³⁻¹⁰⁴.

Igualmente se ha relacionado el IMC con el RGE y el género, de tal manera que si bien había un asociación dosis-dependiente entre obesidad severa ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) y RGE para ambos sexos, es más estrecha esta asociación para las mujeres. De hecho es casi el doble para las damas (OR: 6,3; IC: 4,9-8,0) que para los caballeros (OR: 3,3; IC: 2,4-4,7).

Esta asociación es todavía más estrecha entre las mujeres premenopáusicas que entre las posmenopáusicas, aunque el uso de la terapia hormonal aumenta esta asociación con lo que se sugiere que los estrógenos puedan jugar un importante papel en la etiología del RGE¹⁰⁵.

3.5 ONCOGÉNESIS

El CCE puede originarse sobre tumoraciones o inflamaciones de la mucosa que a la larga supongan un aumento de los distintos grados de diferenciación de la displasia. Así se ha encontrado un mayor riesgo de este tumor cuanto mayor era el grado de displasia. Igualmente hay mayor riesgo sobre un carcinoma ya in situ ¹⁰⁶.

El esófago de Barret (EB) se relaciona directamente con el AC esofágico pues las personas con esta patología tienen de 30 a 60 veces más riesgo de desarrollar este tumor⁸⁹. De hecho gran parte de los AC comienzan en un EB.

Así se acepta internacionalmente que, sobre un epitelio escamoso normal del esófago por la acción del RGE, se produce primero una esofagitis que da lugar a la metaplasia y al EB. No está establecido plenamente el siguiente paso que convertiría a ese EB en un a displasia de bajo grado, para posteriormente pasar a displasia de alto grado y por último al AC ¹⁰⁷.

Tanto CCE como el AC tienen una regulación aberrante del ciclo celular. Así pueden ocurrir mutaciones en oncogenes como el del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (RFCE), erbB-2, y ciclina D1; y también en genes supresores o inhibidores tumorales como 3p(FHIT), Rb, p53, p16, p14ARF, y en la telomerasa que afecta a la fase G1 del ciclo celular.

La ciclina D1 regula directamente la fosforilación de la proteína Rb en la fase G1 facilitando el tránsito de G1 a S. Cerca del 40% de los cánceres esofágicos y del 30% de las lesiones premalignas expresan esa ciclina D1 ⁵⁷.

El gen p53 juega un papel fundamental en este proceso pues regula la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN, la neovascularización y la apoptosis. Tal es así que del 50% al 80% de los tumores esofágicos presentan mutaciones en ese gen ^{57,108}.

El siguiente paso hacia la malignidad se debe a la inactivación del crecimiento por la acción inhibitoria del Rb y del p53. En este proceso es necesaria la activación de la telomerasa, una ribonucleoproteína que añade hexámeros repetidos de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) al final de los cromosomas, para prevenir la pérdida de longitud del telómero en la replicación del ADN.

Esto se ha comprobado en la displasia de alto grado así como en los tumores esofágicos en los que se ha encontrado una expresión de la telomerasa elevada, con lo que se postula que la displasia de alto grado tiene una estrecha relación con el carcinoma in situ y por ende con las neoplasias del esófago ⁵⁷.

3.6 DIETA

El bajo consumo de frutas y vegetales en la dieta se considera un factor de riesgo tanto para el AC como para el CCE. Esta relación es además dosis-dependiente inversamente, de tal manera que a mayor ingesta diaria de frutas y vegetales menor riesgo de estos tumores ¹⁰⁹⁻¹¹².

Este bajo consumo de frutas y vegetales suele ir asociado a otros factores como tabaco o alcohol ¹⁰⁹. Se ha calculado el riesgo atribuible poblacional (RAP) para estos grupos. Así el consumo de tabaco, IMC > 23 kg/m² (IMC por encima del cuartil más bajo), RGE y baja ingesta de frutas y verduras producen un RAP del 78,7% para el AC, donde los factores que más influyen son los dos primeros.

Por otro lado tabaco, alcohol y bajo consumo de frutas y verduras ocasionan un RAP de 89,4% para el CCE, siendo igualmente los dos primeros factores los más influyentes ¹¹⁰.

Para algunos autores este factor es tan importante que su bajo consumo (menos de 3 veces diarias ya piezas de fruta ya platos que incluyan verduras o legumbres) explicaría el 20% de los AC y CCE ¹¹¹.

En las zonas donde mundialmente se recogen las tasas más altas de cáncer esofágico (Linxian en China, Cinturón del Caspio, Transkei en Sudáfrica) las dietas consumidas son escasas en frutas, vegetales y productos animales, y por lo tanto deficientes en nutrientes como riboflavina, ácido fólico, ácido ascórbico y zinc ¹¹².

Igualmente en estas zonas el consumo de bebidas, y presumiblemente de alimentos a muy altas temperaturas, aumenta el riesgo de este tipo de tumores pero sobre todo del CCE.

Se han realizado ensayos multitudinarios en la provincia de Linxian administrando suplementos vitamínicos diariamente (14 vitaminas y 12 minerales) durante 6 años (1985-1991) para tratar de reducir ese riesgo poblacional tan elevado.

Los resultados han sido prometedores pero no concluyentes (no hubo disminución estadísticamente significativa). Aún así se puede considerar que esos suplementos en la dieta de los adultos de Linxian, especialmente con la combinación de betacarotenos, vitamina E y selenio puede reducir el riesgo de cáncer esofágico en esa población ¹¹³⁻¹¹⁴.

También en Huaian, otra de las provincias chinas más castigadas por el CCE, se ha estudiado la dieta y otros hábitos como factores de riesgo. Así se ha encontrado que el consumo de comida acre (áspera y picante al gusto y al olfato), carne grasienta, alimentos mohosos, vegetales encurtidos y salados, el comer deprisa, una personalidad introvertida, ser

fumador pasivo, una historia familiar de cáncer, lesión esofágica previa e infección por *Helicobacter pylori* son factores de riesgo para el CCE.

Este mismo estudio considera que la limpieza de los cubiertos y platos, el consumo de té verde y la abstinencia de alcohol serían factores de protección frente al mismo tipo de tumor ¹¹⁵.

El tipo de fruta y verdura también ha sido objeto de estudio. La asociación protectora de estos factores con el CCE es más estrecha para la fruta que para la verdura. Examinando por subgrupos botánicos se observa que la acción protectora frente al CCE implicaría el consumo de frutas de la familia Rosacea (manzanas, peras, nectarinas, melocotones, ciruelas y fresas) y de la Rutaceae (cítricos).

No se encontró esa asociación protectora con el AC e incluso se observó una relación inversa entre el AC y el consumo de espinacas (familia Chenopodiaceae). Estos resultados suponen que la relación entre el consumo de fruta y verdura y el cáncer esofágico puede variar según el tipo histológico ¹¹⁶.

Se considera factor de riesgo para el AC una dieta rica en grasas. Por el contrario una dieta abundante en fibra, ácido fólico, vitamina C (ácido ascórbico) y vitamina B₆ disminuye el riesgo, mientras que si la dieta abunda en colesterol, proteínas animales y vitamina B₁₂ lo aumenta ¹¹⁷.

Mención especial merece la ingesta de ácido fólico. En un metaanálisis reciente en 7 estudios analizados, el RR resumen para el CCE era de 0,66% (IC: 0,53-0,83) y para el AC 0,5 (IC: 0,53-0,72) cuando se comparaban el cuartil superior (el que más ingesta de folatos) con el cuartil inferior (el que menos) ¹¹⁸.

Además de la ingesta insuficiente de ácido fólico, hay polimorfismos funcionales en los genes que metabolizan el folato que podrían influir en la susceptibilidad al cáncer en los sujetos que los padecen.

Existen dos variantes genotípicas en relación a la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta enzima es clave en el metabolismo del ácido fólico, pues transforma el 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, la forma predominante de ácido fólico en la circulación ¹¹⁹.

Esos dos polimorfismos del gen MTHFR son el C677T y el A1298C. Heterocigotos y homocigotos del C677T tienen el 65% y el 30% respectivamente de actividad de la MTHFR de aquellos individuos con un genotipo normal. Esto implica que los homocigotos del C677T tienen niveles plasmáticos más bajos de ácido fólico y más altos de homocisteína. Para la

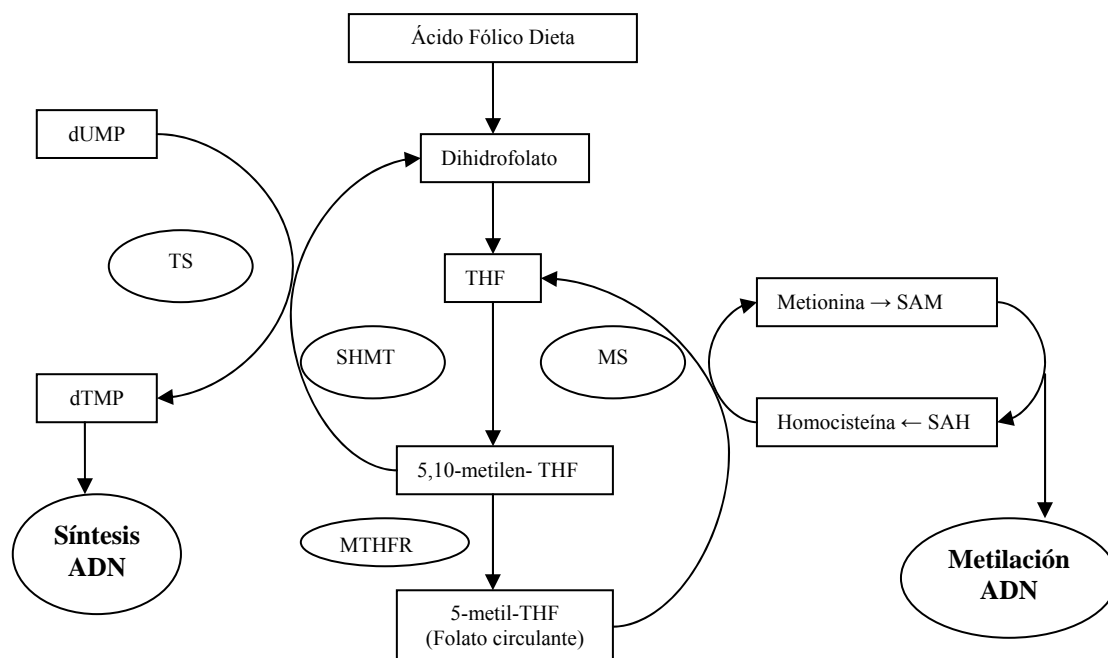
variante A1298C los homocigotos tendrían el 60% de una actividad normal de la MTHFR ¹²⁰⁻¹²².

La vitamina B₆, la B₁₂ y la metionina que participan en el metabolismo del ácido fólico, así como el alcohol (folato antagonista) y el tabaco (perjudica el status del fólico) pueden interactuar con el ácido fólico y esos polimorfismos de la MTHFR en relación al riesgo de cáncer esofágico.

Así las vitaminas B₆ y B₁₂ son coenzimas de otras dos enzimas necesarias para el metabolismo del ácido fólico: la serin-hidroximetiltransferasa (SHMT) y la metionin-sintetasa (MS). La SHMT intervendría en la transformación del 5,10-metilentetrahidrofolato en dihidrofolato a la vez que con la timidilato-sintetasa cambiaría un uracilo por una timidina en la síntesis de ADN.

Por su parte la MS intervendría tanto en el paso de 5-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato como en la conversión de homocisteína en metionina que en su forma adenosil intervendría en la metilación del ADN. Por lo tanto el ácido fólico es básico y fundamental tanto para la síntesis como para la metilación del ADN ¹²³. Figura 1.

Figura 1. Esquema simplificado del metabolismo del ácido fólico y su relación con la síntesis y metilación del ADN. Larsson et al (2006).



TS: timidilato sintetasa. **SHMT:** serin hidroximetil transferasa. **THF:** tetrahidrofolato. **MTHFR:** 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa. **MS:** metionin sintetasa. **dUMP:** deoxiuridín monofosfato. **dTMP:** deoxitimidín monofosfato. **SAH:** S-adenosilhomocisteína. **SAM:** S-adenosilmetionina.

El alcohol interrumpe este metabolismo ya reduciendo la absorción de fólico, ya aumentando la excreción de folato, o a través de inhibir a la metionin-sintetasa con lo que deja más 5-metiltetrahidrofolato libre y por lo tanto inútil para el ciclo del fólico.

Así el alcohol podría producir síntesis de ADN anómala (con cromosomas que se podrían romper y con mutaciones posteriores) o una metilación aberrante del ADN que a su vez alteraría la expresión de protooncogenes y de genes supresores tumorales que son críticos en la oncogénesis ¹²⁴⁻¹²⁵.

Se ha comprobado que la asociación inversa entre la ingesta de fólico y niveles de homocisteína en plasma puede ser modificada por el consumo de alcohol y el genotipo MTHFR 677T pero no por el MTHFR 1298C ¹²⁶.

En un metaanálisis reciente de 22 estudios revisados, en casi todos el genotipo MTHFR 677T (que se asocia con una actividad reducida de la MTHFR) se relacionaba con un mayor riesgo de CCE. En 21 estudios se encontró la OR >1 y en 13 las diferencias fueron estadísticamente significativas ¹¹⁸.

Es conocida la asociación entre una dieta basada en alimentos de origen animal, fundamentalmente carne roja, y el cáncer gástrico. Recientemente el estudio EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) ha encontrado una asociación positiva (no estadísticamente significativa) entre el AC esofágico y el consumo de carne ya sea directamente o de forma elaborada ¹²⁷.

Se ha intentado relacionar las bebidas carbónicas con el AC puesto que ha habido un incremento paralelo en el consumo de este tipo de bebidas y el AC en las últimas décadas. La naturaleza ácida de estas bebidas ($\text{pH} < 4,0$) y su capacidad para aumentar la distensión gástrica las han asociado con el RGE, factor clave del AC.

A pesar de que la relación entre bebidas carbónicas y AC parece evidente, en un estudio multicéntrico reciente de casos y controles en EEUU, se ha encontrado que el consumo de este tipo de bebidas está inversamente relacionado con el AC esofágico. Así la OR para el cuartil más alto (grupo en el que se consumía más de 365 bebidas anuales) era 0,47 (IC: 0,29-0,76) en comparación con el cuartil más bajo (grupo en el que se consumían de 0 a 11 bebidas por año).

Este mismo estudio encontraba que para esos grandes consumidores de bebidas carbónicas, también había un riesgo reducido estadísticamente significativo (pero con una $p = 0,02$) para el CCE esofágico, con una OR de 0,43 (IC: 0,23-0,82). Este hecho contrasta con

que en este grupo el ardor y la pirosis nocturna por el RGE era mucho más frecuente que en los otros grupos ¹²⁸.

La relación entre la vitamina D y los tumores esofágicos se ha estudiado en los últimos años. En este sentido se realizó un estudio de cohortes en el que se midió el nivel plasmático de 25-hidroxi-colecalciferol (25HC) en 1.095 hombres (Health Professionals Follow-Up Study), usando un modelo de Cox (para variables tiempo-dependientes).

Así se encontró que un incremento de 25 nmol/l sobre el nivel previsto de 25HC en plasma suponía un RR de 0,37 (IC: 0,17; 0,80), otorgándole el mayor efecto protector a la vitamina D sobre el cáncer esofágico en relación con otros tumores digestivos en los que también tendría este efecto (cáncer colorrectal: RR = 0,63, IC: 0,48; 0,83 y cáncer de páncreas: RR = 0,49, IC: 0,28; 0,86) ¹²⁹.

Sin embargo en un estudio reciente realizado en 720 sujetos de Linxian se encontró que los 230 que presentaron una displasia escamosa, tenían una media más alta de niveles séricos de 25HC que los que no la presentaron.

Ajustando por un modelo multivariante los sujetos incluidos en el cuartil más alto (los de mayor nivel) con respecto a los del cuartil más bajo, tenían un RR de displasia escamosa de 1,86 (IC: 1,35; 2,62). Este riesgo también aparecía al separar por sexos (hombres RR = 1,74, IC: 1,08, 2,93 y mujeres RR = 1,96, IC: 1,28; 3,18) ¹³⁰.

El papel del té verde en relación con el cáncer esofágico es controvertido. A principios de los años 90 estudios prometedores le otorgaban un papel protector frente a esta patología, si bien los riesgos se establecían para personas que ni fumaban ni bebían habitualmente ¹³¹.

En estudios posteriores donde se ha analizado el consumo de té verde conjuntamente con el tabaco y el alcohol, se comprueba que puede ser un factor de riesgo si se consume caliente, más de 5 tazas al día y combinándolo con los otros dos factores. Si bien el riesgo para el té verde (RR = 1,67; IC: 0,89; 3,16) sería mucho menor que para el tabaco (RR = 5,09; IC: 1,80; 14,40) y el alcohol (RR = 2,73; IC: 1,55; 4,81) ¹³²⁻¹³³.

Igual que sí se ha demostrado una relación inversa entre consumo de té verde y enfermedad cardiovascular, estudios recientes no han podido demostrar esa asociación entre el té verde y la mortalidad por cáncer (no sólo con el de esófago sino con otros más frecuentes como el de pulmón, el colorrectal o el gástrico) ¹³⁴.

3.7 CARCINÓGENOS

Se reconocen como carcinógenos para el CCE los nitratos (nitrosaminas), el opio inhalado o masticado y las toxinas de los hongos (micotoxinas) presentes en los vegetales encurtidos⁵⁸.

Las nitrosaminas son ubicuas en el medio ambiente. Se forman a partir de la reacción de los nitritos con aminas primarias, secundarias o terciarias en medio ácido. Muchos compuestos nitrosos (N-nitrosos) son carcinógenos en animales y también en el hombre. De hecho innumerables compuestos alifáticos y heterocíclicos que contienen nitrógeno, se pueden transformar en nitrosaminas que a su vez pueden formar sustancias carcinógenas¹³⁵.

El hombre está expuesto a una amplia gama de compuestos nitrogenados en su variante N-nitroso tanto en la dieta (la fuente principal), como en el consumo de tabaco, en el lugar de trabajo y al ingerir agua contaminada por estos productos. Sólo las nitrosaminas presentes en el tabaco representan del 70% al 90% de todos los compuestos N-nitrosos identificados¹³⁶⁻¹³⁷.

Las nitrosaminas de origen exógeno se encuentran principalmente en las carnes curadas, ahumados, aditivos que se usan para elaborar la cerveza y el whisky de malta, y en alimentos en conserva ya sean salados o encurtidos (sobre todo vegetales como por ejemplo la calabaza o las espinacas)¹³⁶⁻¹³⁸.

También se han detectado en productos farmacéuticos, cosméticos, e incluso en cantidades ínfimas en el aire (ya en el medio ambiente externo ya en muestras tomadas en lugares cerrados)¹³⁹.

Las nitrosaminas también se pueden originar de forma endógena a partir de nitratos y nitritos. Para estos últimos la fuente principal sería nuevamente la dieta. Si bien es cierto que los niveles de nitrito sódico usado como conservante se han reducido en los últimos 20 años, todavía se sigue usando ampliamente como conservante sobre todo en las carnes curadas (mucho más en Oriente que en Occidente)¹³⁹⁻¹⁴⁰.

Los nitritos también se forman en el cuerpo humano a partir de los nitratos presentes en la saliva. Por otro lado las fuentes principales de nitratos son los vegetales y el agua. Los nitritos reaccionan con aminas y amidas (generalmente presentes en alimentos ricos en proteínas) para formar compuestos N-nitrosos. Estos nitritos se transforman en óxido nítrico por la acción catalizadora del ácido gástrico (sobre todo en la UEG) que actúa así como agente nitrosante de las amidas y aminas¹⁴⁰⁻¹⁴².

Por otro lado esta nitrosación (introducción del radical NO en una molécula orgánica) endógena puede ser mediada por macrófagos vía oxidación de la arginina en aquellas zonas donde se produzca la inflamación ¹⁴³, y puede inhibirse en presencia de grandes cantidades de ácido ascórbico, tocoferoles, retinoides, polifenoles y té ¹⁴¹.

Del numeroso grupo que componen las nitrosaminas la IARC sólo reconoce como probables agentes carcinogénicos en humanos (grupo 2A) a la N-nitrosodietilamina (NDEA) y a la N-nitrosodimetilamina (NDMA) ¹⁴⁴.

Se ha encontrado en una reciente revisión, que hay una asociación positiva entre estas aminas y el cáncer esofágico en 11 de 18 estudios de casos y controles que consideraban diversos tipos de carne consumida (vacuno, cerdo, cordero, al horno o carne roja), y en 8 de 9 casos y controles que lo relacionaban con el consumo de carne elaborada (salada, elaborada de otra manera o como beicon) ¹⁴⁰.

Sin embargo esta misma revisión no encontró asociación entre el consumo en dieta de nitrosaminas y nitritos (ya fuera la fuente exógena o endógena) y el cáncer esofágico. Tampoco lo pudo relacionar con el consumo de conservas de pescado o de vegetales. Si bien es cierto no diferenciaba CCE de AC, para el caso de las conservas todos los estudios eran en China y por lo tanto la mayoría de los casos serían CCE.

Mención aparte merecen las aminas heterocíclicas. Son carcinógenos que se forman a partir de la pirólisis de aminoácidos y de la creatina o creatinina cuando la carne se cocina a temperaturas altas (por encima de 180 °C) especialmente si se fríe en sartén. Aunque la relación entre estas aminas y el cáncer en el hombre no está clara sí se ha demostrado en experimentos animales que pueden dañar el ADN y causar tumores de colon, mama y próstata ¹⁴⁵.

Publicaciones en los últimos años sugieren que la presencia de este tipo de aminas en las carnes cocinadas a esas temperaturas podría estar asociada al riesgo de CCE esofágico, mientras que no se ha encontrado esta asociación para el AC ¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

Las nitrosaminas presentes en la dieta parecen ser el único elemento común de las tres zonas geográficas con mayor incidencia de carcinoma esofágico en el mundo (provincias de Henan y Shanxi en China, el cinturón del Caspio en Asia Central y la región de Transkei en Sudáfrica) ¹⁴⁸.

Así las nitrosaminas y sus precursores se han identificado en el agua de beber y en las muestras de alimentos en Linxian (China). La población autóctona suele consumir agua que

recoge de la lluvia en pozos y que almacena en jarrones de cerámica cuando ya está contaminada por residuos humanos y animales.

La presencia de codeína o morfina en la orina confirma el consumo de opio extendido entre la población iraní en la provincia de Golestán. A pesar de estar prohibido desde 1955 el opio en Irán se ingiere o se inhala de tres formas: (1) el crudo, (2) el sukteh o residuo de opio pirolizado que se desecha de las pipas de fumar y (3) el shireh, un producto refinado del opio que se obtiene al hervir la forma cruda o el sukteh y recoger los residuos²⁸.

Se ha postulado que la morfina (el alcaloide mayor del opio) tenga un efecto similar al del etanol sobre el metabolismo de las nitrosaminas. El etanol inhibe el primer paso de aclaramiento hepático de NDMA en animales y aumenta la alquilación del ADN esofágico por acción de la NDEA, pero sólo si se administran dosis altas de morfina. Este último efecto depende a su vez de la inhibición de la enzima citocromo P-450 2E1¹⁴⁹.

En la región de Transkei en Sudáfrica viven 2 millones de personas que pertenecen a la tribu Xhosa donde tienen también altas incidencias de cáncer esofágico. Uno de sus hábitos ancestrales es fermentar el maíz para hacer cerveza de Xhosa que contiene una alta concentración de nitrosaminas.

La tribu de los Xhosa son fumadores inveterados desde la adolescencia. Consumen tabaco de dos formas: ingieren injonga (un jugo procedente del tallo de las pipas donde fuman tabaco) que contiene también niveles altos de nitrosaminas, o fuman icuba, un tabaco más suave con grandes flores rosadas. A esto suelen añadir marihuana que crece de forma salvaje¹⁴⁸.

Se comprueba así que en las tres zonas afectadas a pesar de que tienen hábitos y costumbres diferentes coinciden en que ya sea por el consumo de tabaco o de opio, ya por ingerir agua o alimentos contaminados, ya por tener una tierra pobre en zinc y molibdeno (cofactor de la nitrato reductasa cuya deficiencia permitiría a las nitrosaminas acumularse en las plantas) las nitrosaminas parecen jugar un papel fundamental en la génesis de los tumores esofágicos.

En cuanto a las toxinas producidas por hongos la IARC¹⁴⁴ recoge como posibles carcinógenos para humanos (grupo 2B) las fumonisinas b1, b2 y la fusarina c producidas por el *Fusarium moniliforme* o el *F. verticillioides* (muy frecuente en Transkei, Sudáfrica) presentes en cereales como el maíz¹⁵⁰; en este caso vuelven las nitrosaminas a ser determinantes pues el *F. verticillioides* aumenta el cáncer esofágico inducido por NDEA¹⁵¹. Estos mismos hongos se han aislado en Linxian y en Irán¹⁵²⁻¹⁵³.

3.8 HERENCIA

Aunque se han descrito agrupaciones de EB y AC en varias familias, la influencia de los factores genéticos en la etiología del AC parece limitada. Algunos autores consideran que esta agregación familiar de EB y AC no es superior al 7% ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Por otro lado en diversos estudios poblacionales de AC no se ha encontrado evidencia de historia familiar de cánceres digestivos, por lo que se puede considerar que en la etiología del AC esofágico predominan factores de riesgo no genéticos ¹⁵⁷⁻¹⁵⁸.

En cuanto al CCE algunos de estos estudios consideran que para este tumor tampoco hay un factor herencia establecido ¹⁵⁸. Sin embargo estudios poblacionales llevados a cabo en Linxian reconocen la historia familiar de cáncer como uno de los factores de riesgo para este tipo de tumor ^{115,159}.

Estas mismas publicaciones reconocen otros factores de riesgo internacionalmente aceptados para el CCE como son los hábitos de los sujetos objeto de estudio. Estos hábitos incluyen el comer deprisa, el calentar la casa sin chimenea, ser fumador pasivo, familia numerosa, comida acre, consumo de vegetales encurtidos y salados y pérdida de piezas dentales entre otros. Estos factores parecen tener más en común hábitos dietéticos y status socioeconómico bajo que un componente hereditario.

El CCE sí se asocia con la queratodermia palmoplantar de Thost-Unna o tilosis y el síndrome de Plummer-Vinson ^{40,57-58}. La tilosis es una enfermedad autosómica dominante muy rara con un cromosoma 17q25 anormal. Se caracteriza por la hiperqueratosis de palmas y plantas de los pies, engrosamiento de la mucosa oral y las familias afectadas tienen un 95% de riesgo de CCE a la edad de 70 años ¹⁶⁰⁻¹⁶¹.

El síndrome de Plummer-Vinson o Paterson-Kelly presenta la triada clásica de disfagia, anemia ferropénica y membranas esofágicas. Pueden aparecer otros síntomas como glositis, queilitis angular y coiloniquia (uña plana y ligeramente excavada). Suele afectar a mujeres blancas en la edad media de la vida (4ª a 6ª década) aunque también se ha descrito en niños y adolescentes.

Este síndrome es muy raro y dado que responde al tratamiento con hierro su factor etiológico más importante es el déficit de este mineral. Por esta razón otros factores que influyen son la malnutrición y un status socioeconómico bajo. También se ha asociado a una

predisposición genética o a procesos autoinmunes. El hecho más grave es que tiene un riesgo elevado de desarrollar CCE de faringe y de esófago por esas membranas ¹⁶².

El CCE también se ha asociado al cáncer de cabeza y cuello (CCC) ⁴⁰. De hecho el CCE esofágico se descubre de forma accidental en 1-2% de los pacientes con CCC. También es más frecuente en varones pues la ratio hombre mujer varía de poco más de 1,05 hasta 6 en función de la localización (labio: 6,32; lengua: 1,89; encía: 1,06; suelo de la boca: 2,21; paladar: 1,63; amígdala: 2,2; orofaringe: 2,47; nasofaringe: 2,05; seno piriforme: 2,65; hipofaringe: 2,53) ¹⁶³.

Dado que ambos tipos de neoplasias son mayoritariamente CCE, presentan una alteración en el gen p53, en el caso de los tumores de orofaringe la mitad contienen ADN de papilloma virus humano de forma similar al de esófago, y presentan factores de riesgo comunes como son el consumo de alcohol y tabaco, se ha planteado para los tumores primarios múltiples del tracto aerodigestivo superior un clon celular u origen común que provocaría esas alteraciones moleculares precozmente. Es lo que se conoce en epidemiología tumoral como la cancerización de campo (aparición de múltiples lesiones precancerosas y cancerosas a la vez) ¹⁶³⁻¹⁶⁴.

3.9 HELICOBACTER PYLORI

Múltiples estudios han demostrado que la bacteria *Helicobacter pylori* en su variedad cag-A+ tiene una relación inversa con el riesgo para el cáncer de esófago (fundamentalmente AC) a pesar de que desde que se descubrió ha supuesto un gran riesgo para el cáncer gástrico ¹⁶⁵.

H. pylori se piensa que protege frente al AC porque facilita la aclorhidria, implica una producción más baja de ácido gástrico y también menos RGE. Esto a su vez puede producir una gastritis atrófica que por otro lado se asocia a riesgo elevado de CCE de esófago al igual que el *H. pylori* cagA+. Si bien este riesgo es el doble para la gastritis atrófica (OR =4,3; IC: 1,9-9,6) que para el *H. pylori* (OR =2,1; IC: 1,1-4,0) ¹⁶⁶.

3.10 PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH)

La IARC reconoce a los serotipos 16 y 18 del PVH como agentes carcinógenos grupo 1, y a los serotipos 31 y 33 como probables carcinógenos para el hombre (grupo 2A) ¹⁴⁴. Si bien

es cierto que la relación de estos virus con otros tipos de tumores (vg. cérvix uterino) está plenamente establecida, no sucede lo mismo con los de esófago.

Aunque hay múltiples estudios en los últimos años que establecen una clara asociación entre el PVH (16-18) y el CCE, no hay todavía evidencia suficiente para poder considerarlo carcinógeno para el esófago al igual que lo es para el cérvix. El hecho que aparezca según las series en más del 50% de los casos en zonas de máxima incidencia (Linxian), al igual que cuando hay CCE de orofaringe también se detecta en más de la mitad de los tumores el PVH, es muy sugestivo de que pueda jugar un papel importante en la carcinogénesis de este tipo de neoplasias ^{163, 167-168}.

3.11 AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

La radioterapia en el tratamiento de otros tumores, la ingestión de lejía y la acalasia crónica (además del té caliente) facilitan una irritación crónica de la mucosa esofágica que se ha relacionado con la aparición de tumores en este órgano ^{40, 57-58, 75}.

La radioterapia que se aplica en el mediastino como por ejemplo en el tratamiento de diversas neoplasias (cáncer de mama, tiroides, pulmón, linfoma) predispone a los pacientes de estos tumores a los dos tipos de neoplasias esofágicas mayoritarias, que aparecen más frecuentemente a partir de los 10 años de exposición a la radiación ¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

La acalasia (trastorno motor del EEI que impide su relajación en la deglución) y los divertículos esofágicos donde se pueden quedar retenidos los alimentos y descomponerse por acción bacteriana, también son factores de riesgo tanto para el CCE ¹⁷² como para el AC ¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Las lesiones esofágicas producidas por la ingestión (accidental en niños e intencionada en adultos) de cáusticos han sido ampliamente estudiadas. Hay suficiente evidencia para considerar a estos agentes como potenciales cancerígenos si bien no directamente sino al cabo de los años (35 a 45 años) de haberse producido la esofagitis.

Los tumores debidos a esta causa sólo pueden crecer intraluminalmente por estar rodeados por una rígida cicatriz que provoca estenosis en la luz esofágica. Este hecho ocasiona disfagia en fases tempranas lo que permite detectarlos antes y les confiere un mejor pronóstico que al resto de neoplasias malignas esofágicas ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Si a lo largo del siglo XX gran parte de las publicaciones referentes a la ingestión por cáusticos tenían lugar en revistas especializadas de pediatría por ser los niños uno de los colectivos más afectados, desde comienzos de los años 80 cuando se publicaron las dos series más numerosas de cáncer esofágico en relación a la ingestión de cáusticos (63 y 36 casos

respectivamente) ha habido un cambio en el patrón de presentación de este tipo de pacientes¹⁷⁶⁻¹⁸⁰. Esto se debe en parte a la prohibición del uso en productos de limpieza domésticos que hay de este tipo de sustancias en los países desarrollados.

Por esta razón en el mundo occidental ahora estas lesiones aparecen en varones adultos por ingestión voluntaria intencionada de lavavajillas y detergentes. Dado que el periodo de latencia del cáncer esofágico sobre estas lesiones es próximo a los 40 años, y ya no se producen las lesiones en la infancia como sucedía antes, habrá que esperar unos años a que aparezcan y se describan este tipo de neoplasias ya en edades más propias de la senectud. Aún así el hecho más importante es que este tipo de tumores aparecen en el 2% al 13% de las lesiones esofágicas producidas por cáusticos¹⁷⁹⁻¹⁸⁰.

3.12 OCUPACIÓN. PROFESIÓN

Si bien en la actualidad no se ha identificado en la exposición laboral ningún agente químico peligroso y comprobado con seguridad relacionado con las neoplasias de esófago, el tetracloroetileno es un agente considerado como “probable carcinógeno para el hombre”. Esta sustancia ha sido clasificada por la IARC¹⁴⁴ en el grupo 2 A y se ha puesto en relación causal con el cáncer de esófago y linfoma en el hombre¹⁸¹.

Por otra parte según el Real Decreto (RD) 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales (EP) en el Sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro, no consta ningún agente causal de cáncer de esófago que esté determinado en el mencionado cuadro, y que por lo tanto esté incluido en el grupo 6 que es el de las EP causadas por agentes carcinogénicos¹⁸².

Del mismo modo tampoco aparece actividad laboral alguna capaz de producir cáncer esofágico y que se considere EP. Por el contrario en el Anexo 2 de dicho RD, aparece la lista complementaria de enfermedades cuyo origen profesional se sospecha y cuya inclusión en el cuadro de EP podría contemplarse en el futuro, pudiendo incluirse aquí el carcinógeno para el esófago en el grupo 6 como agente 02 (código C602).

Sin embargo al revisar la literatura se encuentran muchas publicaciones que relacionan diversas exposiciones con el cáncer de esófago. De hecho la misma IARC reconoce que hay una evidencia *sUGstiva* de que los tumores esofágicos se relacionen con trabajos como el de los limpiadores de chimeneas y deshollinadores, albañiles de la construcción, trabajadores de hornos e incineradoras donde se quema materia orgánica, techadores y los que trabajan en

impermeabilización de cubiertas, fabricantes de neumáticos y aislantes, bomberos, encargados del mantenimiento de aeronaves (expuestos al tricloroetileno) y empleados de la industria metalúrgica¹⁸³⁻¹⁹².

En el caso de los trabajadores que trabajan en la elaboración de gomas, cauchos y neumáticos, la causa del incremento de mortalidad por cánceres de esófago parece ser debida a una exposición excesiva a nitrosaminas^{189, 193}.

Aunque no hay una asociación plenamente establecida entre la exposición al asbesto y el cáncer esofágico como sí la hay con el mesotelioma, se postula que el exceso de riesgo para los tumores esofágicos para trabajadores de la construcción o de la industria textil, se debe a la acción de los cristales de crisolita del asbesto sobre este órgano^{186-188, 194}.

Aunque en alguna publicación el asbesto se ha relacionado con el CCE parece haber más evidencia en la asociación entre los cristales de crisolita y el AC esofágico, sobre todo en trabajadores de la construcción, y para los techadores en los que además de los asbestos la inhalación de los gases que desprende el asfalto caliente también podría influir en la carcinogénesis de estos tumores¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

En el caso de los deshollinadores y los limpiadores de chimeneas parece ser la exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos la causante del mayor riesgo de mortalidad por tumores esofágicos (sobre todo CCE)^{184, 195}.

En diversos estudios realizados en Rusia se ha encontrado una elevada mortalidad por cáncer esofágico en los trabajadores que manejan tinturas que contienen anilina y en los que trabajan en imprentas y en la encuadernación de libros. Mientras que para estos últimos el riesgo de desarrollar tumores esofágicos es para ambos sexos, en el caso de los expuestos a las anilinas (beta naftalina y benzidina) son las mujeres las más afectadas¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

3.13 FÁRMACOS

Se han relacionado diversos fármacos con el cáncer esofágico ya sea como factores de riesgo o como protectores. Así los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen tener un efecto protector como han demostrado recientes estudios, de tal manera que el uso de AINE (y también la aspirina) de forma prolongada disminuye el riesgo de estos tumores si se toman a las dosis recomendadas para la prevención de la enfermedad cardiovascular¹⁹⁹⁻²⁰⁰.

Este efecto es protector para ambos tipos de tumores (CCE y AC) como demuestra un metaanálisis reciente²⁰⁰. Se postula que el mecanismo por el que disminuyen el riesgo se

relaciona con la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), enzima que parece contribuir al crecimiento tumoral por diversos mecanismos, ya sea produciendo prostaglandinas como la E2 (a partir del ácido araquidónico), que inhiben la apoptosis o muerte celular programada (aumentando así la longevidad de las células y facilitando las metástasis), ya estimulando la angiogénesis y la invasión de células cancerígenas por la interleukina 6. La COX-2 se ha encontrado aumentada en tumores de colon, CCE esofágicos y cánceres de la piel, así como en el esófago de Barrett y AC²⁰¹⁻²⁰².

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) también se han relacionado con estos tumores. En todos los estudios se ha encontrado una disminución del riesgo de neoplasias esofágicas en aquellos pacientes que tomaban IECA diariamente, si bien en alguno esta disminución no ha sido estadísticamente significativa, en otro estudio más reciente sí se ha encontrado esa asociación entre IECA y AC esofágico cuando los fármacos se tomaban diariamente y a altas dosis²⁰³⁻²⁰⁴.

En general los fármacos que relajan el esfínter esofágico inferior son potenciales factores de riesgo para el AC por favorecer el RGE^{40, 76}. Entre otros se consideran de esta categoría a los anticolinérgicos, aminofilinas y beta adrenérgicos (todos estos en el grupo de los broncodilatadores que se usan con mucha frecuencia en el tratamiento del asma) y por otro lado las benzodiazepinas.

Actualmente está en discusión la medicación antirreflujo como factor de riesgo para el AC esofágico⁷⁶. Todavía no hay evidencia suficiente para considerar a estos fármacos como dañinos per se y potencialmente carcinógenos. En estudios poblacionales del RGE se ha encontrado que aquellos pacientes que tomaban este tipo de medicación debido a los síntomas por RGE, tenían hasta 3 veces más riesgo de AC esofágico que los que no⁹⁴.

De hecho fármacos que se han usado en este sentido (entre otras indicaciones) como son los anti-H2 y los inhibidores de la bomba de protones, para aquellos casos en que se administraban de forma continua y duradera presentaban un riesgo de AC esofágico de más de 5 (OR: 5,42; IC: 3,13-9,39)²⁰⁵.

Otro fármaco que se ha relacionado recientemente con el AC ha sido el tamoxifeno (usado en el tratamiento del cáncer de mama), aunque el incremento del riesgo para los tumores esofágicos al administrarlo no haya sido estadísticamente significativo²⁰⁶.

3.14 OTROS FACTORES

En algunas publicaciones recientes se ha referido un riesgo moderadamente elevado para los pacientes asmáticos de AC esofágico. Este riesgo se ha tratado de relacionar con el RGE no estando plenamente establecido actualmente si es el asma el que empeora el RGE o viceversa, pues en aquellos pacientes con RGE tratado con cirugía mejoran los síntomas respiratorios (exacerbaciones nocturnas, estertores, disnea; tos) mientras que no sucede lo mismo para el RGE tratado farmacológicamente²⁰⁷⁻²⁰⁸.

Desde principios de los años 90 se ha relacionado al cáncer de esófago con la anemia perniciosa (por déficit de absorción de vitamina B₁₂ que también se asocia a cáncer de estómago, colon, cavidad oral, linfoma y leucemia). En estudios recientes se ha comprobado que la aclorhidria subsiguiente a la gastritis atrófica tipo A de la anemia perniciosa, se asocia con un exceso de riesgo del AC gástrico (no del cardias) y sorprendentemente con el CCE esofágico (no con el AC como sería de esperar)²⁰⁹⁻²¹⁰.

Publicaciones procedentes de Sudáfrica han intentado relacionar el cáncer esofágico con una práctica habitual (80,5% de los hombres y 79,1% de las mujeres) en la región de Transkei como es la inducción voluntaria del vómito. La única asociación demostrada ha sido que esta práctica produce una inflamación crónica del esófago, inflamación que se considera una condición previa a la carcinogénesis esofágica²¹¹.

En toda la literatura sólo hay un caso publicado de síndrome de Boerhaave (ruptura espontánea del esófago) asociado a carcinoma esofágico. Posiblemente se trate de un hallazgo casual pues en revisiones actuales de este síndrome no se ha vuelto a relacionar con este tipo de tumores²¹²⁻²¹³.

4 DIAGNÓSTICO. FACTORES PRONÓSTICOS

El prototipo de paciente con CCE esofágico es un varón de 60-70 años con una historia de consumo excesivo de alcohol y tabaco, mientras que el AC se presenta en hombres blancos, de edades discretamente inferiores (50-60 años) de clase media o baja, con antecedentes personales de HH, RGE y uso crónico de medicación antiácida. En estos pacientes con AC la asociación con alcohol y tabaco no suele estar presente ⁷⁵.

La forma de presentación más común del cáncer esofágico es la disfagia progresiva (inicialmente para alimentos sólidos y posteriormente para líquidos) en un 74% y odinofagia en menor medida (14%). Cuando aparecen estos síntomas la enfermedad suele ser incurable pues es necesario que esté infiltrada un 60% de la circunferencia esofágica ⁵⁷⁻⁵⁸.

La pérdida de peso que ocurre en más de la mitad de los pacientes es un síntoma de mal pronóstico si es superior al 10% del IMC cuando acontece en un periodo inferior a 6 meses ^{58,75}. Signos y síntomas más tardíos pueden incluir dolor irradiado al tórax o a la espalda, regurgitaciones o vómitos, y neumonías por aspiración. Se han descrito casos de parálisis del nervio recurrente y síndrome de Claude Bernard-Horner (miosis, ptosis palpebral, enoftalmos y sudoración homolateral de cara y cuello).

Cuando aparece dolor torácico retroesternal, fistulas traqueoesofágicas e hipo de instauración repentina y duradero indican que la enfermedad es transmural y afecta a mediastino y diafragma con muy mal pronóstico ⁷⁵.

El AC crece y penetra a través de todo el espesor de la pared esofágica, mientras que el CCE lo hace de una forma lineal por la submucosa ⁵⁷. Son tumores que muy pronto metastatizan sobre todo vía linfática, pues más del 70% de las muestras histológicas libres de tumor macroscópicamente, presentan micrometástasis linfáticas descubiertas por pruebas de inmunohistoquímica ²¹⁴.

La existencia de una adenopatía en la fosa supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow), hepatomegalia o invasión pleural son indicadores de que el tumor se ha diseminado, ya es irreseccable y por lo tanto de mal pronóstico ⁴⁰.

En general el que los tumores midan menos de 5 cm., se localicen en el tercio superior del esófago, aparezcan en mujeres y con una edad menor de 65 años, se consideran indicadores de un mejor pronóstico para estas neoplasias.

Por el contrario una pérdida de peso superior al 10% del IMC en menos de 6 meses, un bajo índice de Karnofsky, una ulceración profunda del tumor, la formación de un trayecto sinusoidal o de una fístula son indicadores de un mal pronóstico⁵⁷.

Para el diagnóstico se ha usado durante mucho tiempo como principal prueba de imagen el esofagograma con contraste baritado^{40, 57-58, 75-76}. Si bien se sigue usando actualmente como prueba inicial o complementaria en algunos casos, su papel ha sido desplazado por la endoscopia digestiva alta (esofagoscopia o gastroduodenoscopia).

La esofagoscopia ha sido eficazmente complementada por la ultrasonografía o ecografía (ECO) con punción-aspiración con aguja fina (PAAF), convirtiéndose las dos en el paradigma del diagnóstico, estadiaje y pronóstico de estos tumores. Esta técnica permite tomar biopsias no sólo del tumor o lesión sospechosa, sino también de los nódulos linfáticos con posibles metástasis, para poder identificarlos en el preoperatorio pudiendo tener así una gran influencia en el tratamiento de los tumores esofágicos²¹⁵.

La endoscopia con ECO puede ser útil en el 80-90% de los pacientes para predecir la profundidad de la invasión tumoral (estadiaje tumoral) y en el 70-80% para determinar la afectación linfática por metástasis (estadiaje linfático)²¹⁶.

Otras pruebas complementarias usadas de rutina en el diagnóstico de estos tumores son las tomografías computerizadas (TC) tanto de tórax como de abdomen. Se suelen utilizar para asegurar el estadio correcto del tumor previo al tratamiento⁴⁰.

Para aquellos casos en que existan dudas razonables y no se hayan podido estadiar completamente por TC o por endoscopia con ECO estos tumores, actualmente se utiliza la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluodesoxiglucosa F18²¹⁷⁻²¹⁸.

Otras pruebas diagnósticas como la toracoscopia o la laparoscopia también pueden ser útiles pues con ellas se consigue una gran precisión, superior en muchos casos al 90%. Sin embargo por tratarse de técnicas invasivas se suelen reservar para casos concretos en los que se debe asegurar el estadiaje para tratar de clasificar a los pacientes en el subgrupo de mejor pronóstico (T1 a T3, N0), y manejar por lo tanto tumores operables que no se hayan clasificado correctamente por la TC o el PET²¹⁹.

Los marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CAE), el CA 19-9 y el CA 125 son de muy poca utilidad en los tumores esofágicos por su baja sensibilidad y su baja especificidad para estas neoplasias, por lo que en la práctica no se suelen buscar. Diversas publicaciones en los últimos años consideran que el incremento del antígeno del CCE (CCE-Ag) es un factor de mal pronóstico pues indicaría un estadio avanzado del tumor²²⁰⁻²²¹.

5 ESTADIAJE

Una de las clasificaciones más aceptadas es la propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) que periódicamente se actualiza y que se basa en el sistema clásico TNM (Tumor, Nódulos o ganglios linfáticos y Metástasis) reconocido internacionalmente para la clasificación y estadiaje de la mayoría de los tumores²²². Tabla III

T Descriptor	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade lámina propia o submucosa
T2	Tumor invade muscular
T3	Tumor invade adventicia
T4	Tumor invade estructuras adyacentes
N Descriptor	
N0	No hay metástasis ganglionares regionales
N1	Hay metástasis ganglionares regionales
M Descriptor	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico inferior	
M1a	Metástasis en ganglios celíacos
M1b	Otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico medio	
M1a	No aplicable
M1b	Metástasis en ganglios no regionales y/o otras metástasis a distancia
Tumores del esófago torácico superior	
M1a	Metástasis en ganglios cervicales
M1b	Otras metástasis a distancia
Estadios agrupados	
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
	T3N0M0
IIB	T1N1M0
	T2N1M0
III	T3N1M0
	T4 Cualquier N M0
IV	Cualquier T Cualquier N M1
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b

Tabla III. Estadiaje del cáncer esofágico. Greene et al (2002). AJCC.

La principal novedad que introduce el AJCC es que a la hora de clasificar la M (metástasis) distingue los tumores esofágicos que asientan en el tórax ya sea en su parte inferior, media o superior. La diseminación a ganglios celíacos así como a ganglios cervicales cuando el tumor primario no está en el esófago cervical se considera metástasis a distancia.

Para determinar el estadiaje de la T sólo se considera la profundidad que el tumor alcanza en la pared esofágica y no la longitud del tumor, ni la extensión circunferencial o el grado de estrechamiento de la luz esofágica.

Con esta clasificación la AJCC distingue dos estadiajes: el clínico y el patológico. El clínico valora la enfermedad antes del tratamiento basándose en la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio, examen endoscópico con tomas de muestra para biopsia, y técnicas de imagen como la endoscopia con ECO, la TC o el PET. El estadiaje patológico se basa en el estudio histopatológico de los ganglios linfáticos y las muestras obtenidas tras la resección quirúrgica del esófago.

De los pacientes a los que se les realiza el estadiaje patológico no más del 20% se sitúan en el estadio I de la clasificación de la AJCC (14%-20%), en torno a 20% en estadio IIA (14%-27%), el 12% (7%-16%) en estadio IIB, y el 47% (40%-54%) en estadio III ⁴⁰. Las supervivencias a los 5 años se sitúan en el 50%-80% para estadio I, 30%-40% estadio IIA, 10%-30% estadio IIB, y 10%-15% estadio III ^{57,222-223}.

6 TRATAMIENTO

El mayor problema de esta enfermedad de cara a su correcto manejo y tratamiento, es que en más de la mitad de los pacientes el tumor es irreseccable o ha metastatizado a distancia en el momento del diagnóstico, lo que convierte al cáncer esofágico en uno de los tumores que menor supervivencia tiene, no superando en la mayoría de los estudios el 10% a los 5 años^{57, 224}.

Las opciones que se barajan en el tratamiento incluyen la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, que pueden ser usadas solas o combinadas para tratar de mejorar los resultados⁷⁵. Sin embargo desde un punto de vista práctico puede ser conveniente hacer una aproximación al manejo de estos pacientes en función de su estadio en el momento del diagnóstico, pues no es igual tratar un estadio IV (tumor extendido con supervivencia no superior a un año) que el resto de estadios (tumor localizado)^{40,57-58,225}.

El manejo de pacientes en estadio IV supone básicamente un tratamiento paliativo. Tanto el CCE como el AC son sensibles a la quimioterapia, de tal manera que puede reducir el tamaño del tumor a la mitad en menos del 30% de estos casos si se tratan con un solo quimioterápico, por lo que lo habitual es combinarlos consiguiendo así mejores resultados alcanzando el efecto a la mitad de los pacientes²²⁵.

El problema es que el efecto de la quimioterapia en estos casos no dura más que unos pocos meses con lo que la esperanza de vida para estos pacientes no supera el año. De hecho el mayor inconveniente es que para alcanzar ese efecto, al combinar los quimioterápicos aumentan los efectos adversos y se reduce aún más si cabe la calidad de vida de los enfermos.

El tratamiento quimioterápico ya sea usando un solo fármaco ya combinándolos ofrece resultados similares para los dos tumores más frecuentes AC y CCE en estadio IV, pudiendo éste último tumor tener una respuesta ligeramente superior a la quimioterapia, pero no por ello más esperanzadora²²⁵.

Para el manejo de pacientes en estadios I a III se propone el uso de cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia encontrándose que la combinación de los tres tipos de tratamientos ofrece mejores resultados que cada uno individualmente^{57,75,225-226}.

Metaanálisis recientes encuentran que el uso de la quimioterapia sola o combinada con la radioterapia (quimioradioterapia) de forma preoperatoria (lo que se conoce como terapia neoadyuvante) mejora la supervivencia a los 2 años en un 13% (tanto para AC como para CCE) en comparación con la cirugía sola²²⁷.

6.1 CIRUGÍA

La cirugía sigue siendo el “gold estándar” en el tratamiento del cáncer esofágico; de hecho es el único tratamiento que en algunos pacientes puede dar alguna posibilidad de supervivencia a los 5 años. La esofagectomía es la operación estándar que se usa en el tratamiento de los tumores esofágicos en sus estadios más tempranos^{40,57,75,223,225-226}.

El abordaje quirúrgico depende de las características del tumor, de su localización y de la experiencia del cirujano y su equipo, pues existen centros donde se especializan en este tipo de intervenciones. Básicamente el abordaje puede ser transtorácico (el más usado) o transhiatal, usándose este último más en el mundo occidental⁵⁷.

La esofagectomía vía transtorácica derecha supone una laparotomía y una toracotomía del lado derecho, y esto conlleva una anastomosis en el tórax superior (técnica de Ivor-Lewis que se suele usar para los tumores del tercio inferior y de la UEG) o en el cuello (técnica de los tres campos –cuello, tórax, abdomen- o de McKeown que se usa para tumores de tercio medio y superior)^{40,57,223}.

La resección del esófago distal y su ulterior reconstrucción se puede abordar también vía torácica izquierda o vía toracoabdominal. Estas técnicas se suelen emplear en el tratamiento del AC esofágico.

La esofagectomía vía transhiatal evita la toracotomía pero no la laparotomía y la anastomosis que se realiza ahora en el cuello. Esta técnica presenta como principal ventaja su menor agresividad y menor compromiso cardiorrespiratorio^{40,223}. También parece tener menos complicaciones tipo quilotórax e infección de la herida quirúrgica que son más frecuentes en la otra técnica²²⁸.

La transtorácica permite una visualización mejor del tumor facilitando así una disección completa tanto del órgano como del tejido adyacente y de los ganglios linfáticos²²³. Su principal inconveniente es que presenta muchas complicaciones sobre todo respiratorias (neumonías nosocomiales) y no se recomienda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ni en cardiopatas con historia de infarto antiguo o de isquemia^{223,228}.

No se han encontrado diferencias en cuanto a morbilidad, mortalidad operatoria y supervivencia a largo plazo entre ambas técnicas, siendo la mortalidad en muchos casos en torno al 10% y en algunos estudios en menos del 5%. Sin embargo los dos procedimientos se acompañan de complicaciones en 30-50% de los casos⁴⁰.

Una complicación importante en el abordaje transhiatal es la afectación del recurrente que podría llegar a parálisis, siendo esta lesión relativamente frecuente (10% de los operados con esta técnica)²²³. También en esta operación son más frecuentes las pérdidas que se producen por la anastomosis⁵⁷.

Para la anastomosis se puede usar tanto el estómago como el colon ya ascendente, ya descendente. Algunos cirujanos prefieren el estómago por ser este órgano fácilmente movilizable, tener una vascularización supletoria y alcanzar el cuello y la base de la lengua en el momento de la unión quirúrgica. Otros prefieren el colon teniendo en cuenta que esta técnica implica 3 anastomosis en el tracto digestivo, lo que conlleva una mayor morbilidad aunque los resultados sean excelentes.

Para la reconstrucción se puede usar el lecho que deja el esófago extirpado o la localización subesternal, que facilitaría el que el propio paciente sea el que empuje por medios mecánicos (manualmente) el bolo alimenticio hacia el abdomen²²³.

En los últimos años se han realizado resecciones más radicales que son las que se conocen como esofagectomías en bloque. Aunque no suelen dar recurrencias implican una gran experiencia en esta técnica por lo que la practican cirujanos muy selectivos. Consiste en una resección radical del tubo esofágico, llevándose un bloque de tejido de 10 cm. por encima y por debajo del tumor que incluya el esófago torácico, el conducto torácico, la vena ácigos, el pericardio posterior y partes blandas del mediastino posterior.

A pesar de lo aparatosa y radical de la intervención las esofagectomías en bloque han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes incluso con la enfermedad ligeramente avanzada (T3N1) y menos de 9 ganglios afectados, en comparación con la técnica transhiatal²²⁸⁻²²⁹.

Una completa linfadenectomía incluye disecciones a nivel cervical, torácico y abdominal (linfadenectomía en tres campos). Se han encontrado metástasis en el 20% al 30% de los ganglios cervicales extirpados por esta técnica, razón por la cual muchos de los cirujanos japoneses prefieren esta intervención y algunos logran demostrar un alargamiento de la supervivencia al aplicarla²³⁰.

Un inconveniente importante de la linfadenectomía en tres campos es el aumento de la broncorrea y la aplicación necesaria de ventilación mecánica, además de la posible afectación del nervio recurrente. La esofagectomía transhiatal incluye la resección de los ganglios abdominales y mediastínicos inferiores, mientras que la transtorácica permite la realización de una linfadenectomía en dos campos (torácico y abdominal)²²³.

Los dos ítems más importantes tras la resección quirúrgica son la supervivencia y la calidad de vida con que quedan los pacientes. La supervivencia parece ser similar en los dos tipos de tumores más frecuentes (AC y CCE) y en líneas generales es bastante corta si no se ha abordado el tumor en un estadio precoz (I ó IIA)^{57,223}.

Dado que en muchos casos la esofagectomía es paliativa, la calidad de vida se convierte en el principal objetivo tras la cirugía. Las limitaciones físicas más frecuentes son la incapacidad para realizar actividades cotidianas y síntomas como fatiga o dificultades en la deglución. En muchos casos hay que esperar de 6 a 9 meses para comprobar alguna mejoría en estos síntomas, lo cual choca con la poca expectativa de vida que tienen muchos de estos pacientes^{223,231}.

El factor más determinante para la calidad de vida en el postoperatorio es la aparición o no de recurrencias. El tener que volver a tratar el tumor obliga en muchos casos a tratamientos paliativos en los que puede incluirse la cirugía, pero siempre ensombreciendo lamentablemente el pronóstico. También supone una merma en la calidad de vida el que aparezcan estrecheces en las anastomosis practicadas²³¹.

El vaciamiento gástrico retardado y el RGE son síntomas más frecuentes en la vía transtorácica. La eritromicina podría ser útil para mejorar el vaciamiento pero el RGE es muy difícil de tratar por contener bilis²³². También puede aparecer diarrea por la vagotomía aunque ésta se suele resolver con el tiempo. Otros síntomas como náuseas y sensación de plenitud posprandial se pueden controlar con variaciones en la dieta²²³.

6.2 RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) sola se ha usado para los CCE inoperables en el pasado. Revisiones realizadas a principios de los años 80 ya comprobaron que los pacientes en ese estado tratados con RT únicamente, tenían la misma probabilidad de supervivencia a los 5 años que aquellos a los que se les practicaba sólo cirugía²³³. Tal vez porque entonces la supervivencia media a los 5 años no superaba el 5%.

Cuando se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas y se han seleccionado mejor los pacientes los resultados postoperatorios han sido mucho más esperanzadores. De hecho si se combinan RT y cirugía se mejoran aún más estos resultados pues la radiación aumenta la tasa de reseabilidad al disminuir el tamaño del tumor, disminuir la incidencia de invasión en los bordes de la resección y aumentar la supervivencia a los 5 años²²⁶⁻²²⁷.

Aunque en un metaanálisis realizado a finales de la década pasada se encontró un beneficio absoluto del 3% en la supervivencia a los 2 años y del 4% a los 5 años con el uso de RT preoperatoria, los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,062$) con lo que no se podía aconsejar esta técnica de forma rutinaria ²³⁴. Lo cierto es que está ampliamente extendida y que cada vez se obtienen mejores resultados, sobre todo si se combina con quimioterapia preoperatoria como han demostrado metaanálisis más recientes ²²⁶⁻²²⁷.

Las dosis utilizadas en RT son 40 a 65 grays (Gy) como radiación total, siendo lo más frecuente que no sobrepasen los 40-45 Gy ^{40,226}. De hecho no se aconsejan que se sobrepasen estas dosis pues la RT presenta como complicaciones a corto y a largo plazo irritación gástrica, estenosis esofágica que puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes y perforaciones de esófago a estructuras vecinas (mediastino, vías respiratorias y aorta) cuando se ha usado la RT como terapia única ⁷⁵.

La RT también se puede utilizar en el postoperatorio con el objetivo de disminuir el riesgo de la recurrencia local. En este sentido aunque no se ha podido demostrar una mejora en la supervivencia total o en aquellos pacientes que tuvieran ganglios positivos, sí hay estudios que demuestran una mayor disminución de las recurrencias locales tras cirugía paliativa y RT frente a la práctica de cirugía curativa y RT ²³⁵⁻²³⁶.

6.3 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia (QT) utilizada como monoterapia parece tener una respuesta positiva en el 50% de los tumores esofágicos, si bien al igual que sucedía con la RT la supervivencia a los 5 años no mejora sólo con QT ⁷⁵.

Los quimioterápicos más utilizados son el cisplatino (CIS) u otros derivados del platino como el oxaliplatino o el carboplatino, y el 5-fluoruracilo (5-FU) que suelen ir juntos en la mayoría de los regímenes de QT por la actividad sinérgica del 5-FU con el CIS, que actúa como radiosensibilizante tanto para el CCE como para el AC ²²⁶.

De hecho este sinergismo es el que se ha utilizado en el preoperatorio en la terapia neoadyuvante con la combinación de QT y RT con mejores resultados que si se utilizan estas terapias individualmente asociadas a la cirugía como han señalado metaanálisis de reciente publicación ²²⁷.

Otros quimioterápicos útiles pueden ser antibióticos como la bleomicina o la mitomicina-C, antraciclinas como la epirubicina, derivados de alcaloides de la vinca (vindesina, vinblastina, vinorelbina), derivados de la podofilotoxina (etopósido), y de reciente incorporación taxanos como el plazitaxel o docetaxel, anticuerpos monoclonales como el bevacizumab y cetuximab, y por último el grupo de los tecanos como el irinotecan.

Estos fármacos no se suelen usar de forma aislada sino combinados al menos de 2 en 2, combinando así 5-FU con un taxano o irinotecan, o combinando un derivado del platino (el más usado el CIS) con irinotecan o un taxano^{225-226,236-239}. La adición de una tercera droga redundaría en una mayor toxicidad con una leve mejora de los resultados. Si bien en recientes estudios en fase II del tratamiento del AC avanzado, han demostrado cierta utilidad los regímenes terapéuticos que incluyen 3 antineoplásicos²⁴⁰⁻²⁴².

El paclitaxel que es un inhibidor de síntesis a nivel microtubular, aumenta la radiosensibilidad del tumor, posiblemente al sincronizar las células tumorales en las fases G2/M que son las más radiosensibles. Este antineoplásico solo o con CIS, ha demostrado una tasa alta de respuesta (llegando al 40%) en el cáncer esofágico con metástasis (15% de respuesta completa), siendo la mucositis y la esofagitis los efectos secundarios que más comúnmente limitan la dosis²²⁶.

Sin embargo en estudios recientes el paclitaxel en monoterapia del cáncer esofágico avanzado ha demostrado una buena respuesta tanto para el AC como para el CCE, siendo bien tolerado y en algunos casos con mínima toxicidad hematológica (neutropenia) que por otro lado es el efecto secundario más frecuente^{239,243}.

El irinotecan, derivado semisintético de la *Camptotheca acuminata*, un arbusto de origen chino, es un inhibidor de la topoisomerasa-I. Se le considera un agente que aumenta la radiosensibilidad del tumor al inhibir la reparación del ADN dañado por la RT. Se le ha asociado al CIS con buenos resultados, observándose una toxicidad mínima sin esofagitis grado 3-4 ni diarrea, y sorprendentemente también con una mínima toxicidad hematológica, lo que le hace ser bien tolerado por estos pacientes y que estos tengan unas tasas elevadas de respuesta completa a esta terapia^{226,244}.

Otro antineoplásico incorporado recientemente al tratamiento del cáncer de esófago es el oxaliplatino (trans-1-1,2-diaminociclohexano oxalato de platino), análogo del platino pero con menos toxicidad que el CIS (menos emético, nefrotóxico y neurotóxico) y que el carboplatino (menor toxicidad para la médula ósea). En estudios recientes se ha usado asociado con 5-FU y

RT para estadios II, III y IV, y con irinotecan y docetaxel en AC avanzado siendo tolerable y con poca toxicidad salvo la neutropenia (47,5%) muy frecuente en el tratamiento triple ^{241,245}.

6.4 OTRAS TERAPIAS

En la última década el campo de investigación de los tratamientos antineoplásicos se ha extendido con la inclusión de las “terapias diana” o “terapias dirigidas” (targeted therapy), basadas en la identificación como blancos o dianas de ciertas moléculas existentes en las células tumorales, contra las que actúan específicamente determinadas sustancias para inhibir su crecimiento y expansión ²⁴⁶.

Es muy difícil determinar si una sustancia tiene una o más dianas. A la hora de identificar el blanco correcto se han estudiado las mutaciones en los genes que conllevan la aparición de genotipos claramente relacionados con el cáncer o receptores que aumentan en las células cancerígenas.

En este sentido para el CCE y el AC esofágicos se han descrito una serie de factores reguladores del crecimiento (receptor para el factor de crecimiento epidérmico o RFCE), de la angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular o FCEV), de la inflamación (ciclooxigenasa-2 o COX-2), del control del ciclo celular (p16, p21, ciclina D1), de la apoptosis (p53, bax, bcl-2) y de potenciales metástasis (inhibidor tisular de la metaloproteinasas, E-cadherina) ²⁴⁷.

Muchos han sido ampliamente estudiados e identificados como marcadores que indicaban un mal pronóstico tanto para el CCE como para el AC. Tal vez el más estudiado ha sido el gen p53 y sus mutaciones, que además de marcador tumoral se ha usado por su capacidad de predecir respuestas completas a la QT-RT preoperatorias ²⁴⁸.

Algo similar sucede con el RFCE que cuando aparece aumentado en el CCE o el AC también se asocia con un mal pronóstico pues implica que la enfermedad está ya avanzada y puede haber metástasis en ganglios regionales ²⁴⁹. El RFCE pertenece a la familia de los receptores epidérmicos de la tirosín quinasa.

Hay dos métodos para usar la terapia diana con el RFCE: con anticuerpos contra ese receptor o inhibiendo la unión del ATP (AdenosinTrifosfato) con el dominio de la tirosín quinasa en el RFCE ²⁴⁷. En el primer grupo se incluye el cetuximab que bloquea al RFCE y por lo tanto a la tirosín quinasa. En recientes estudios ha demostrado su utilidad asociado a otros quimioterápicos y teniendo como principal efecto adverso la neutropenia ²⁴⁰.

Inhibidores de la tirosín quinasa se consideran al erlotinib y al gefitinib que usados en el cáncer esofágico metastásico han dado tasas de respuesta parciales oscilando entre el 9% y el 12%, y produciendo una mejora sintomática cuando se usaban como segunda o tercera línea de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, erupción cutánea y náuseas para el erlotinib. El gefitinib presentó unas tasas más altas de control de la enfermedad en mujeres y en CCE²⁵⁰⁻²⁵¹.

El gen HER-2/neu forma parte de la familia de receptores del factor de crecimiento. Su protooncogen se localiza en el cromosoma 17q, que codifica un receptor de factor de crecimiento transmembrana de la tirosín quinasa muy parecido al RFCE. El trastuzumab funciona como un anticuerpo cuya diana es el antígeno HER-2/Neu. Usado en principio para el cáncer de mama, combinado con los taxanos o antraciclinas mejora la tasa de respuesta y la supervivencia total en tumores esofágicos.

Así cuando el trastuzumab se combina con paclitaxel, CIS y RT a una dosis total de 50,4 Gy en pacientes con AC localmente avanzado logra una supervivencia del 50% a los dos años, si bien es necesario ampliar el tamaño muestral pues los estudios hasta la fecha han incluido un número pequeño de pacientes. Se ha incorporado así este fármaco a las terapias actuales de QT-RT preoperatorias de una forma segura sin aumentar la cardiotoxicidad ni la esofagitis²⁵².

El factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) también aparece aumentado en 30%-60% de los cánceres de esófago de forma similar a lo que sucedía con los anteriores marcadores, asociándose también con tumores bien diferenciados, estadios avanzados, alta incidencia de metástasis tras resección quirúrgica y mal pronóstico²⁵³.

La inhibición de la angiogénesis que se plantea en el uso de terapias diana en el cáncer de esófago bloqueando el FCEV, puede hacerse de forma directa o indirecta. Inhibidores directos se consideran la angiostatina, bevacizumab, arresten, canstatina, combretastatina, endostatina, NM-3, trombospodina, tumstatina o vitaxina A. Se consideran inhibidores indirectos: los que bloqueen la tirosín quinasa del RVCE como el cetuximab, erlotinib, gefitinib; los inhibidores de la tirosín quinasa; los derivados del factor de crecimiento plaquetario; los bloqueantes del receptor HER-2/Neu como el trastuzumab; y el interferon α ²⁴⁷.

El más estudiado de todos ha sido el bevacizumab que se ha usado en los estadios más avanzados (con metástasis) del cáncer esofágico en los que aumentan la tasa de respuesta y la supervivencia total. Sin embargo tiene una elevada toxicidad pues pueden aparecer

hipertensión, perforación gástrica y tromboembolismos. A pesar de que la mayor parte de los tumores eran irresecables no se han encontrado muchos casos de sangrado tras su aplicación²⁴².

El último gran grupo de las terapias dirigidas lo constituyen los inhibidores de la COX-2, enzima que cataliza la síntesis de las prostaglandinas, y que se ha relacionado con la carcinogénesis en el esófago de Barret. De hecho el uso continuo a bajas dosis de la aspirina o de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha asociado con tasas más bajas de cáncer esofágico^{200,202}.

El papel de los inhibidores de la COX-2 como el celecoxib en el tratamiento de los tumores esofágicos es controvertido. A pesar del gran riesgo de trombosis que se comprobó con el uso de este fármaco en estudios de prevención del cáncer de colon, esta misma toxicidad no se ha podido comprobar cuando se ha aplicado a las neoplasias esofágicas, como se ha demostrado en estudios recientes en fase II cuando se asociaba con CIS, irinotecan o 5-FU y RT seguidos de cirugía²⁵⁴.

Dado que estos estudios se empezaron a realizar justo antes de que se estableciera la toxicidad del celecoxib actualmente están suspendidos, por lo que si no se vuelve a autorizar su uso, no se podrá comprobar si las altas tasas de respuesta que se alcanzaron se continúan en estudios de fase III y con un mayor número de pacientes.

6.5 TRATAMIENTOS COMBINADOS

La cirugía sigue siendo el tratamiento principal cuando se combinan las terapias, de tal manera que el objetivo de estas combinaciones ha sido el introducir la QT y la RT ya sea de forma pre- y/o postoperatoria, en lo que se ha denominado terapia neoadyuvante o adyuvante en función de si se administraba antes o después de la cirugía respectivamente.

Aunque la QT preoperatoria mejora la supervivencia cuando se añade a la cirugía en comparación con ésta sola, se ha comprobado que si se añade además RT a esa QT aumentan las tasas de resecciones curativas, disminuye la recurrencia local del tumor y aumentan por lo tanto las tasas de respuesta completa al tratamiento^{226-227,255-256}.

Esta terapia neoadyuvante se ha probado con un éxito relativo tanto en el CCE como en el AC, siendo las combinaciones más frecuentes la utilización de la pareja CIS, 5-FU sola o asociada a fármacos como epirubicina o paclitaxel²⁵⁵⁻²⁵⁶.

Algunos autores consideran que este tipo de tratamientos ha de hacerse de forma escalonada por lo que los denominan terapias en tres pasos (1º QT, 2º RT + QT y 3º cirugía), siendo más eficaces en tumores resecables (estadios I-II) ²⁵⁷.

6.6 TRATAMIENTOS PALIATIVOS

Desgraciadamente en la mayoría de los estadios IV el tratamiento paliativo es lo único que se le puede ofrecer a estos enfermos. Estos tratamientos incluyen una amplia gama de posibilidades encaminadas sobre todo a tratar de mejorar en la medida de lo posible la ya de por sí pobre calidad de vida del paciente.

El objetivo de estas terapias paliativas es mantener la alimentación oral. Como el principal inconveniente suele ser la disfagia, la técnica más utilizada para paliar este síntoma es la colocación de stent intraesofágicos. Si bien confieren un rápido alivio de ésta, no están exentos de complicaciones, sobre todo hemorragias tardías y la reaparición de la disfagia ya sea por la migración del stent o por sobrecrecimiento tumoral ²⁵⁸⁻²⁶⁰.

Las terapias fotodinámicas muy utilizadas en otros tumores como los de cabeza y cuello también se han empleado en el esófago. Se usan frecuentemente en Norteamérica siendo sus principales inconvenientes los altos costes del tratamiento, efectos secundarios duraderos y la necesidad de repetirlos periódicamente con lo que encarecen aún más su uso ²⁶¹.

El láser Nd-YAG se ha mostrado como un método efectivo y seguro al aplicarlo vía endoscópica, aunque también supone un alto coste y personal experimentado por ser una técnica difícil, que además ha de repetirse cada 4-6 semanas ²⁵⁹.

La braquiterapia que no es más que RT endocavitaria (endoesofágica en este caso), ha demostrado ser más segura y efectiva a largo plazo que la colocación de stents, siendo las pautas más utilizadas dar 12 Gy en una sesión o 16 Gy en dos ^{258,262}.

La QT también tiene su utilidad como técnica paliativa logrando respuestas parciales y completas en algunos casos con porcentajes de éxito que varían según la serie del 35% al 50% ²⁵⁸⁻²⁵⁹.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

Los objetivos son:

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de esófago (CE) en población de estudio.
2. Conocer la epidemiología analítica de variables de CE existentes en Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad de Madrid.
3. Describir y analizar los tratamientos utilizados.
4. Estudiar la mortalidad del CE.
5. Valorar la demora terapéutica y la expectativa de vida del CE.
6. Describir la supervivencia global, por las variables de persona y por las relacionadas con el tumor y su tratamiento.
7. Estimar el “peso” de las variables que influyen en la supervivencia del tumor.

SUJETOS Y MÉTODOS

III. SUJETOS Y MÉTODOS

7 DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER

La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) ²⁶³.

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivos de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos.
4. Informes de alta médica.
5. Comité de Tumores.
6. Servicios de Oncología (médica y radioterapia).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3 ⁶¹) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

Consta de 728 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago en el periodo enero de 1990 y 31 de agosto de 2006, lo que supone casi 17 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de esófago es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 ⁶¹. En esta clasificación el cáncer de esófago se codifica C15. Incluye esófago cervical, torácico y abdominal. Las sublocalizaciones están detalladas en el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

Con posterioridad, y visto que su estudio podía ser de interés en el análisis global del cáncer de esófago, se solicitó al SIDC información sobre el resto de neoplasias del tracto digestivo.

Esta segunda base de datos, es de fecha posterior, hasta 31 de diciembre de 2006, ofrece los datos sobre los tumores más frecuentes, con especial detalle los del tracto digestivo que puedan ser relevantes desde el punto de vista de su relación con el cáncer esofágico.

En esta base se recogen un total de 81.736 pacientes con algún tipo de tumor declarado al SIDC hasta el 31 de diciembre de 2006. De ellos, 762 se localizan en el esófago. Este mayor número de pacientes con cáncer esofágico se debe al decalaje temporal entre ambas bases de datos pues se trata de un sistema de información vivo y dinámico al que se le están introduciendo nuevos datos a diario.

El análisis exclusivo de cáncer de esófago está realizado sobre la primera, mientras que todos los análisis que impliquen relación con el resto de tumores, y en especial los del tubo digestivo, tomarán los datos de “esófago” y sus tumores de la segunda base.

8 VARIABLES UTILIZADAS

8.1 DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC ²⁶⁴ para cada tumor registrado es el siguiente:

8.1.1 Datos de filiación

Identifican al paciente. Estos datos, no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles.

1. **Sexo.** Hombre o Mujer.
2. **Edad en el momento del diagnóstico.**
3. **Código de la institución.**
4. **Zona Sanitaria.**
5. **Municipio de procedencia.**

8.1.2 Datos del diagnóstico

6. Fecha del primer diagnóstico

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

7. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No
- 3 Diagnosticado pero no tratado.
- 4 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 9 Sin información.

8. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No
- 1 Clínica solamente

- 2 Investigaciones clínicas (rx, endoscopias)
- 3 Cirugía exploratoria
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas
- 5 Citología o Hematología
- 6 Histología
- 9 Desconocido

9. Fecha de la primera consulta en el centro que informa

10. Fuente de la información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

11. Base del diagnóstico del centro que informa

Se codifica igual que en la variable 6 pero añade:

- 6 Diagnosticado por histología/citología en otro centro.
- 7 Histología
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

8.1.3 Datos del tumor

12. Codificación topográfica. Localización tumoral

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 ⁶¹.

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI es la abreviatura de “*Sine Alter Indicatio*” (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de esófago se codifica C15 y sus sublocalizaciones son:

C15.0 Esófago cervical

C15.1 Esófago torácico

C15.2 Esófago abdominal

C15.3 Tercio superior del esófago (Tercio proximal)

C15.4 Tercio medio del esófago

C15.5 Tercio inferior (Tercio distal)

C15.8 Lesión de sitios contiguos del esófago

C15.9 Esófago SAI

13. Relación con otros tumores.

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

14. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales las histologías también lo son.

En el caso del esófago, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

800 Neoplasias SAI

8000/3 Neoplasia maligna. Antiguo 70003/70023

801 –804 Neoplasias epiteliales SAI

8010/9 Carcinomatosis

8012/3 Carcinoma (Ca.) de células grandes SAI

8020/3 Ca. indiferenciado SAI
8021/3 Ca. anaplásico SAI
8032/3 Ca. de células fusiformes SAI
8041/3 Ca. de células pequeñas SAI

805-808 Neoplasias de células escamosas.

8070/2 Ca. In situ de células escamosas SAI
8070/3 Ca. De células escamosas SAI
8071/3 Ca. De células escamosas queratinizante SAI
8072/3 Ca. De células escamosas, cél grandes no queratinizante SAI
8083/3 Ca. Basaloide de células escamosas

809-811 Neoplasias de células basales.

8110/3 Ca. pilomatrix

814-838 Adenomas y adenocarcinomas

8140/2 Adenocarcinoma in situ SAI
8140/3 Adenocarcinoma SAI
8144/3 Adenocarcinoma tipo intestinal
8145/3 Carcinoma tipo difuso
8211/3 Adenocarcinoma tubular
8380/3 Adenocarcinoma endometrioide SAI

843 Neoplasias mucoepidermoides

8430/3 Carcinoma mucoepidermoide

844-849 Neoplasias quísticas, mucinosas y serosas

8480/3 Adenocarcinoma mucinoso
8481/3 Adenocarcinoma productor de mucina
8490/3 Carcinoma de células en anillo de sello
8490/6 Carcinoma metastásico de células en anillo de sello

856-857 Neoplasias epiteliales complejas

8560/3 Carcinoma adenoescamoso

859-867 Neoplasias especializadas de las gónadas

8620/3 Tumor de células de la granulosa maligno

880 Sarcomas y Neoplasias de Tejidos Blandos, SAI

8800/3 Sarcoma SAI

893-899 Neoplasias Complejas Mixtas y del Estroma.

8980/3 Carcinosarcoma SAI

959-972 Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin

9590/3 Linfoma maligno SAI

9610/3 Linfosarcoma

999 Otros tumores malignos (anterior CIE-O)

9990/3 Tumor clínicamente maligno sin histología

15. Extensión tumoral

El grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar de determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen.
Independientemente del T, el N=0.
- 4 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos.
Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1
- 6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”.
Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de

los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos. Independientemente del T y del N, M=1.

- 9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) ²⁶⁴.

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, edición de 2002 ²²², para la localización “esófago”, reflejada en la Tabla IV.

Estadio	T	N	M	Estadio SIDC
0	Tis	N0	M0	In situ
I	T1	N0	M0	Local
IIA	T2	N0	M0	Local
	T3	N0	M0	Local
IIB	T1	N1	M0	Regional
	T2	N1	M0	Regional
III	T3	N1	M0	Regional
	T4a	N0	M0	Local
	T4a	N1	M0	Regional
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Diseminado

Tabla IV. Estadiaje cáncer esófago: correspondencia entre TNM y la empleada en el estudio.

16. Tumores primarios múltiples (TPM)

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC ²⁶⁵:

- 1 La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- 2 Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- 3 Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
 - 3.1 Igual localización pero diferente histología.
 - 3.2 Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos).
 - 3.3 Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No
- 1 Sí, verdadero
- 2 Segundo tumor clínico
- 3 Dudoso
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

8.1.4 Datos del tratamiento

17. Tratamiento en otro centro

Se recoge:

- 0 No aplicable
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + quimioterapia
- 6 Radioterapia+quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + quimioterapia
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido, sin información.

18. Fecha del primer tratamiento en otro centro

Fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

19. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa

20. Tratamiento en el centro que informa

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Trasplante de Médula Ósea (TMO)
- 4 Quimioterapia
- 5 Hormonoterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Tratamiento paliativo o asintomático
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información

21. Evolución

Cada aniversario se codifica como variable revisión¹, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo, libre de enfermedad
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Desconocido o perdido definitivamente

8.1.5 Datos del fallecimiento y supervivencia

22. Fecha de la muerte.

23. Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 0 Vivo, no aplicable
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas.
- 3 Toxicidad del tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 1. Sin información

24. Autopsia

La codificación se realiza:

- 0 No aplicable
- 1 No
- 2 Sí
- 9 Desconocido.

Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de la misma.

25. Codificación internacional de la causa de la muerte. CIE-9²⁶⁶

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE-9). En ella la causa de muerte debida al cáncer de esófago, dentro de los tumores del tracto digestivo, se codifica con los códigos 150.0-150.9.

26. Fecha del último contacto

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

27. Supervivencia

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

28. Status

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

8.2 DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables de edad, histología, diagnósticos por sexenios, localización anatómica, TPM agrupados, tratamientos, retraso en el comienzo del tratamiento, recurrencias y supervivencia libre de enfermedad:

1. Edad

Se han realizado tres variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión. De esta forma, obtenemos la variable “edad en quinquenios”, “edad en decenios” y “Mayores /menores de 65 años”.

“Edad en quinquenios”

La población estudiada ha sido segmentada en 15 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

“Edad en decenios”

La realiza el SEER ²⁶⁷, y determina 7 grupos: Menor de 25 años, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75 o más años.

“Mayores/menores de 65 años”

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

2. Histología

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en tres variables:

“Grupos Histología según CIE-O3”

Agrupamos los casos en función de los grandes grupos histológicos, según los tres primeros dígitos de su codificación CIE-O3, en:

- 1 Neoplasia SAI
- 2 Neoplasia epitelial SAI
- 3 Neoplasia de células escamosas
- 4 Neoplasias de células basales
- 5 Adenocarcinomas
- 6 Neoplasias mucoepidermoides
- 7 Neoplasias quísticas, mucinosas y serosas
- 8 Neoplasias epiteliales complejas
- 9 Neoplasias especializadas de gónadas
- 10 Sarcomas y neoplasias de tejidos blandos SAI
- 11 Neoplasias complejas mixtas y del estroma
- 12 Tumores de las vainas nerviosas.

“Histologías agrupadas”

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos y se distinguieron tres grandes grupos. Así la variable creada contempla:

- 1 Carcinoma de células escamosas (CCE)
- 2 Adenocarcinomas (AC)
- 3 Otros.

“CCE”

Analiza exclusivamente las variantes de CCE en nuestra muestra.

Clasificación de los Carcinomas de células escamosas. A partir de la variable “Histología” se eliminan todos los códigos que no se corresponden con 805-808.

3. N° de diagnósticos por sexenios

El tiempo total del estudio se dividió en tres periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos:

1990-1995; 1996-2001; 2002-2006

4. Localización anatómica

La variable localización se desglosó en una nueva atendiendo a criterios anatómicos e histológicos. Así pues, la nueva variable es:

“Tercios”

Recoge la información que determina si el tumor asienta en el tercio superior o esófago cervical, tercio medio o esófago torácico y tercio inferior o esófago abdominal, y SAI.

- 1 Superior
- 2 Medio
- 3 Inferior
- 4 SAI.

5. Extensión tumoral

“Extensión tumoral definitiva”

Agrupar la extensión del tumor en tres categorías principales: localizado, regional y diseminado.

- 1 Localizado
- 2 Regional
- 3 Diseminado

6. TPM agrupados.

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías “Sí, verdaderos” y “Sí, clínicos”, se agruparon para evitar la dispersión de los datos en:

- 1 Existen TPM
- 2 No existen TPM

7. Referentes al tratamiento.

“Tratamientos combinados”

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el registro.

- 0 Sin tratamiento

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 21 Radioterapia + Cirugía
- 24 Radioterapia + Quimioterapia
- 27 Radioterapia + Paliativos
- 4 Quimioterapia
- 41 Quimioterapia + Cirugía
- 42 Quimioterapia + Radioterapia
- 44 Quimioterapia + Ciclos
- 47 Quimioterapia + Paliativos
- 7 Paliativos
- 8 Otras
- 84 Otras + Quimioterapia

“Secuencia de tratamientos más frecuentes”

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados.

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Cirugía + Quimioterapia
- 5 Radioterapia + Quimioterapia
- 6 Quimioterapia + Radioterapia
- 7 Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía
- 8 Resto

“Tratamientos agrupados”

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos que incluyen cirugía.

- 0 Cirugía
- 11 2ª Cirugía
- 12 Cirugía + Radioterapia
- 14 Cirugía + Quimioterapia
- 17 Cirugía paliativa

18 Otras cirugías

“Sólo cirugía”

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos que incluyen sólo cirugía.

0 Resto

1 Sólo cirugía

8. Exitus (fallecidos)

Dado que la variable “Causa de muerte” contabiliza el número de vivos entre sus categorías, fue preciso realizar una variable nueva eliminándolos.

9. Retraso en el comienzo del tratamiento (demora).

Es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

1 Menos de 40 días

2 De 41 a 82 días

3 Mas de 82 días

También se realizó una variable “Demora mayor/menor de 40 días” agrupando, por criterios estadísticos entre:

1 Menos de 40 días.

2 Más de 40 días.

10. Mortalidad prematura

Son las muertes acontecidas en los 30 primeros días tras el tratamiento. Para calcularla hay que restar a la fecha del óbito la fecha del tratamiento. El resultado se dará en días. Una vez que se tenga esa variable “prematu” se recodifica en “prematu2” apartando en una de las categorías aquellos que tengan 30 días o menos que reflejará la mortalidad prematura.

11. Mortalidad “prematura” quirúrgica

Se obtiene al cruzar la “prematu 2” o mortalidad prematura con aquellos pacientes a los que se les ha practicado cirugía (por ejemplo en la variable secuencia

de tratamientos “sectrata2” aquellos que tienen el valor 1 que corresponde a los quirúrgicos), obteniendo así “prematu3” que reflejará la mortalidad quirúrgica.

12. Recurrencias

La presencia de “recurrencias”, *in strictum sensum*, no se puede recoger de las variables del SIDC. Para ello sería preciso revisar las historias clínicas de los pacientes.

Nuestra variable “recurrencia”, es estrictamente, una “posible” recurrencia.

Viene derivada del funcionamiento intrínseco del sistema de recogida de datos.

En la base de datos existen una serie de variables que son las revisiones anuales desde la fecha del diagnóstico. Estas variables tienen las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo libre de enfermedad
- 2 Vivo con tumor
- 3 Vivo (el facultativo no se atreve a decir que esté libre de enfermedad, pero si tuviera una recurrencia o metástasis diagnosticada sería un 2)
- 4 Fallecido
- 5 Sin información
- 6 Perdido

Las variables son “revisión1”, “revisión2”, “revisión3”, “revisión4”, 5, 6, 7 y 8.

Un paciente puede ir pasando por distintas posibilidades a lo largo de las diferentes revisiones.

Así pues, consideramos que existe una “posible recurrencia”, cuando un paciente pasa de estar “Vivo libre de enfermedad” o “Vivo” a “Vivo con tumor”.

De esta forma nuestra variable “al menos una recurrencia” tiene dos opciones:

- 1 Al menos una recurrencia.
- 2 No existe recurrencia.

“Fecha de la recurrencia”

Se podría calcular la fecha de la recurrencia sumándole a la fecha de diagnóstico los años de la revisión en la que aparece el primer “Vivo con tumor”.

9 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 14.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, EEUU)²⁶⁹.

9.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

9.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso.

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones²⁷⁰.

La significación se consideró a nivel de $p < 0,05$.

9.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite²⁷¹. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos²⁷².

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en días, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank (Mantel-Cox), Tarone-Ware y Breslow (Generalizado de Wilcoxon). Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001 ²⁷²⁻²⁷³.

9.3.1 Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica:

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer

9.4 ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ²⁷⁴.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizó una codificación de parámetros simple de las variables categóricas, referenciándolas a la categoría de mejor supervivencia.

El nivel de significación se obtiene del último escalón del análisis de regresión. Se consideró significativo valores de $p < 0,05$.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

Se realizaron tres regresiones de Cox:

La primera con los datos de supervivencia de la base de esófago considerando todas las variables (9), la segunda considerando sólo 6 variables (las que habían tenido significación estadística en el modelo anterior) y la tercera con 4 variables como modelo final al excluir las recurrencias y la demora.

Las variables que proporciona el SIDC se adecuaron para participar en el análisis y así:

Se ordenaron las respuestas de las variables cualitativas, de mejor a peor supervivencia.

Para evitar la dispersión de los datos se agruparon las categorías de las siguientes variables:

En el modelo de 9 variables de Supervivencia de esófago

- El tipo histológico “linfoma” se eliminó del análisis final dada la escasa casuística (2) y se incluyó en el resto.

- La extensión tumoral, en la supervivencia de esófago, se reagrupó eliminando en un primer paso la extensión “*in situ*”, puesto que sabemos que es una extensión infraregistrada en nuestra población y que evitaba la convergencia de los coeficientes en el modelo.

-Para el estudio de los tratamientos en el análisis de Cox se creó una nueva variable: actitud terapéutica.

“Actitud terapéutica”

Se elabora para poder comparar en el análisis final las terapias más frecuentes.

- 0 No tratados
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Paliativos
- 5 Tratamientos combinados
- 6 Resto



RESULTADOS

IV. RESULTADOS

A. DESCRIPTIVA

El estudio descriptivo consta a su vez de dos grandes apartados: primero el que incluye las características de la población, las características del tumor y las del diagnóstico y tratamiento; segundo el capítulo de la mortalidad donde se se trata de la mortalidad prematura y quirúrgica., así como se relacionan las diferentes variables con la misma.

Con el objeto de facilitar la lectura de los resultados, se ha procedido a presentar de forma conjunta la descripción de nuestra población, con el análisis de las posibles asociaciones entre las distintas variables.

10 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población estudiada consta de 725 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, (CAM), o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la CAM (SIDC), entre primero de enero de 1990 y 31 de agosto de 2006.

El número de pacientes diagnosticados por sexenios ascendió a mediados de los años 90 para luego disminuir en el último sexenio pues este periodo no está completado por no haber finalizado en el momento de realizar el análisis, debido por lógica al funcionamiento intrínseco del Registro. Gráfico 1.

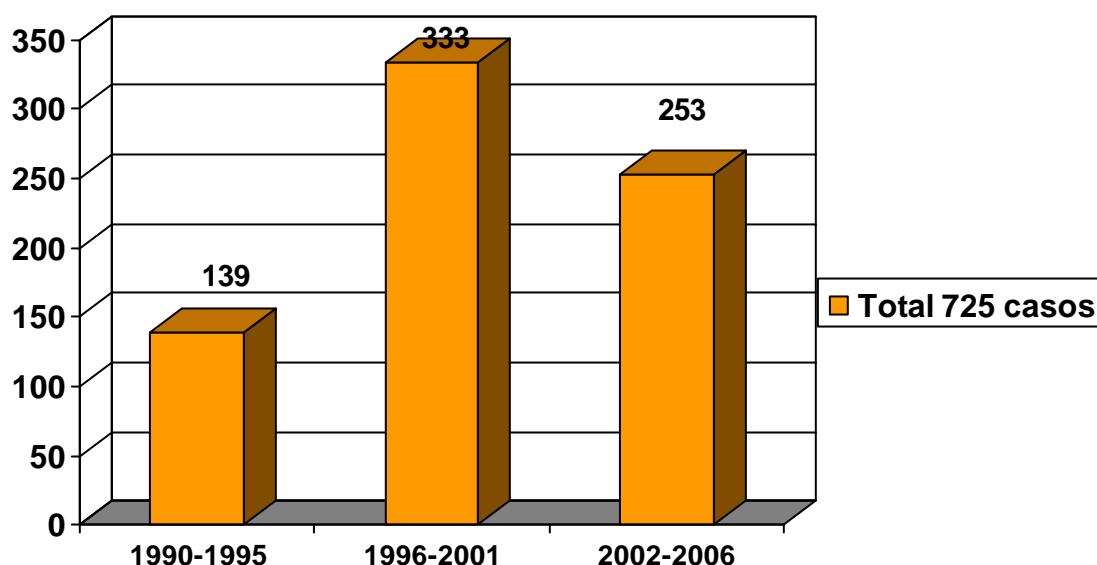


Gráfico 1. Distribución de número de casos a lo largo del estudio.

10.1 SEXO

El cáncer de esófago en nuestra población fue más frecuente entre los varones, 643 casos (88,7%) que entre las mujeres, que suponen el 11,3% del total (82 casos).($p>0.05$)

Durante los años de este estudio la proporción entre hombres y mujeres fue disminuyendo.

El número de casos en varones se mantuvo elevado, mientras que las mujeres han ido incrementándose, aunque las diferencias entre sexenios no fueron estadísticamente significativas. La proporción entre hombres y mujeres fue de 7 veces más hombres que mujeres. Gráfico 2 y Tabla V.

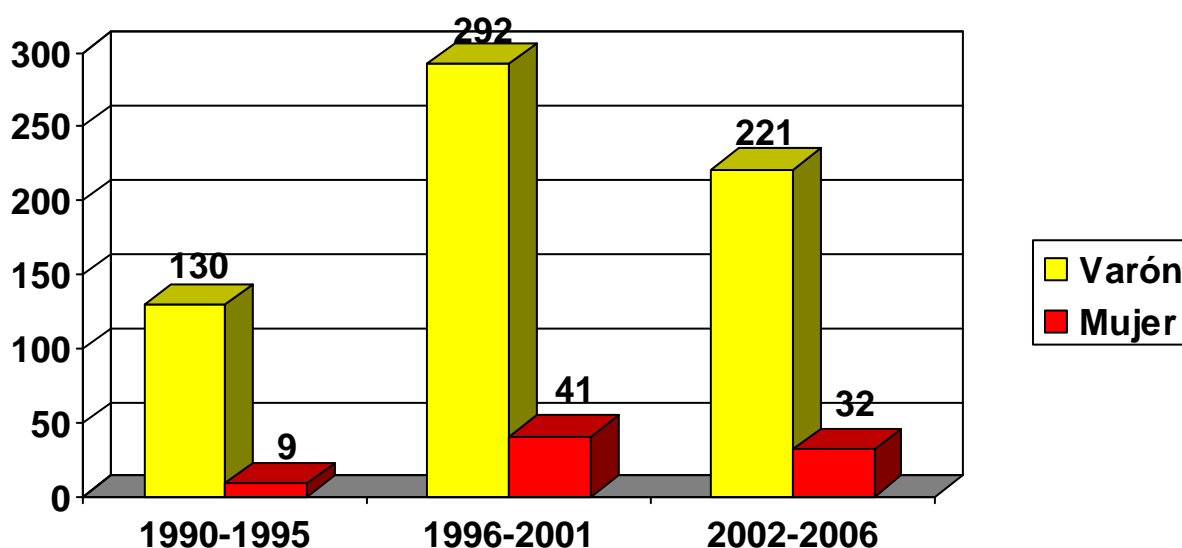


Gráfico 2. Distribución de número de casos por sexos para cada periodo.

Periodo	Varones	Mujeres	Razón V:M
1990-95	130	9	14,44
1996-01	292	41	7,12
2002-06	221	32	6,9
Total	643	82	7,84

Tabla V. Razón de sexo para cada periodo.

10.2 EDAD

Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 27 y los 98 años con un rango de 80,38 años, siendo la edad media de 64,21 años (con una desviación estandar DE: 11,85 años).

El mayor número de diagnósticos se llevó a cabo a partir de los 55 años, siendo el grupo de 65 a 70 años aquel con mayor número de casos (133 casos, 18,3% del total). Dado que se observó un incremento continuo desde los 55 a los 65 años para luego volver a descender, siendo los 65 años el pico máximo, se realizó un punto de corte en esos 65 años que nos permitió una mejor distribución de los casos para su estudio. Así pues, tendríamos que 376 pacientes de nuestra muestra eran menores de 65 años y 349 mayores de esta edad, siendo una distribución bastante homogénea, asemejando una curva de Gauss. Gráfico 3.

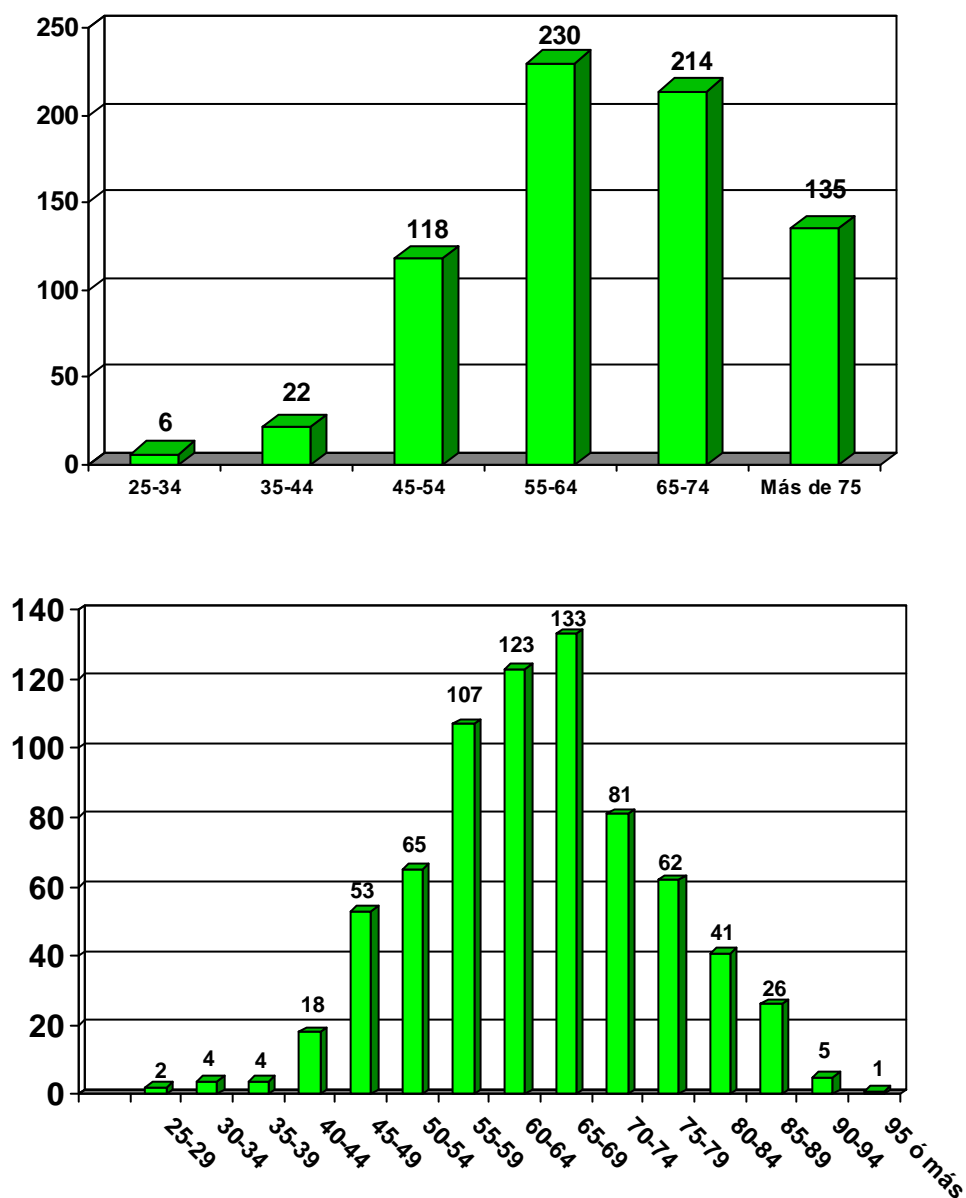


Gráfico 3. Casos diagnosticados por grupos de edad en decenios (arriba) y quinquenios (abajo).

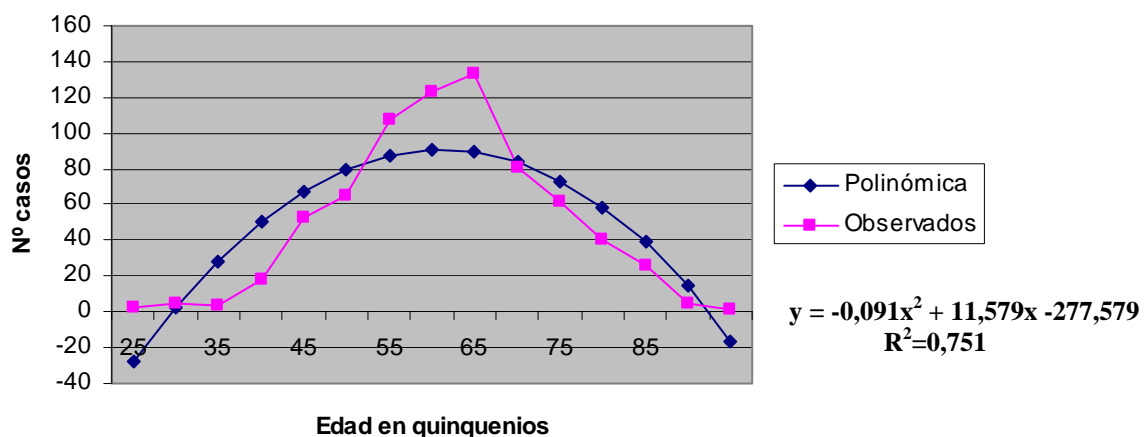


Gráfico 4. N° de casos en función de la edad.

El modelo de regresión explica el número de casos en función de la edad del paciente con una aceptable correlación, $R^2 = 0,751$ (Gráfico 4). El modelo estadístico empleado es una regresión polinómica de segundo grado.

Dado que parece existir un punto de inflexión en los 65 años, si repetimos el análisis en los dos grupos, mayores y menores de 65 años, observamos que el número de casos crece con la edad hasta los 65, para a partir de ahí decrecer obteniendo en ambas series un coeficiente de correlación más alto que si el análisis se completa en una sola gráfica. Gráficos 5 y 6.

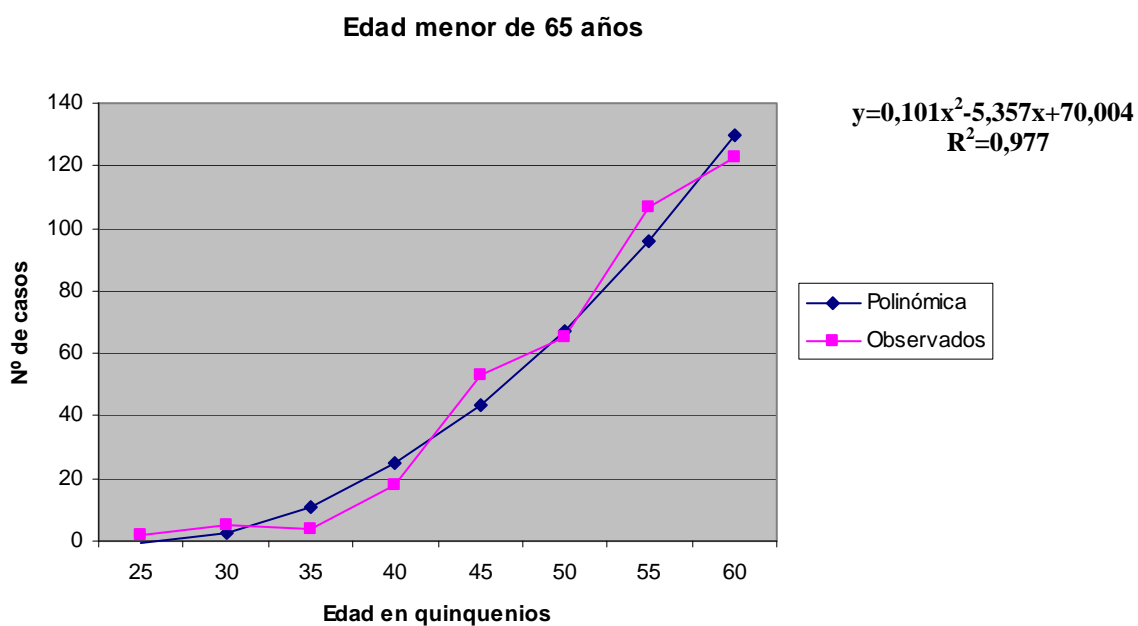


Gráfico 5. N° de casos en función de la edad hasta 65 años.

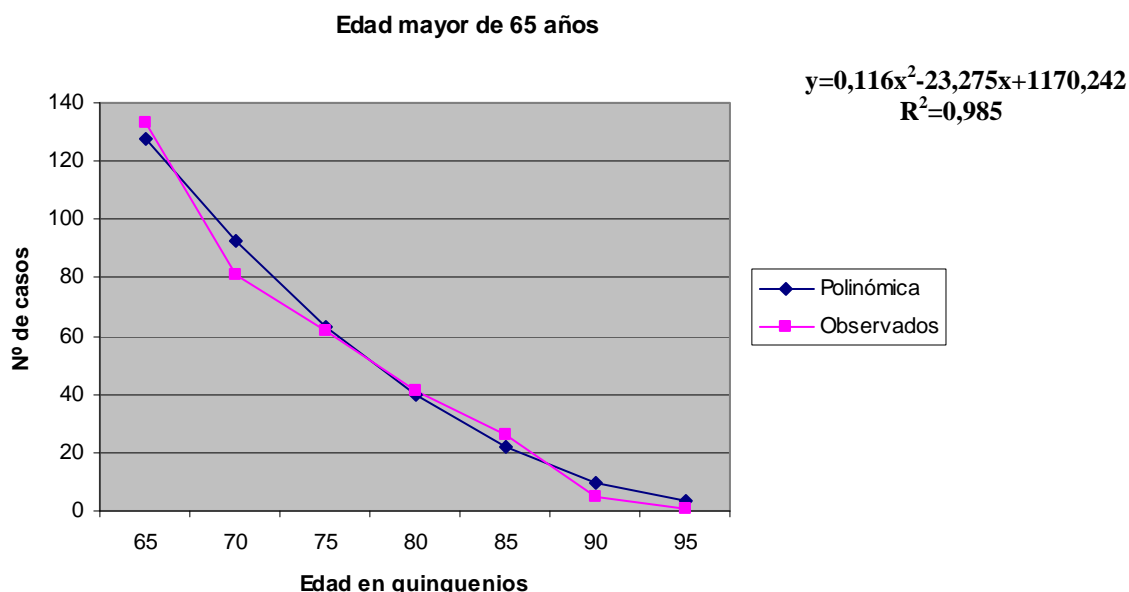


Gráfico 6. Nº de casos en función de la edad en mayores de 65 años.

Como podemos observar en las figuras, el grado de correlación aumenta considerablemente al analizar por grupos etarios el número de casos. Pasamos de un 0,751 hasta un 0,977 y un 0,985, lo que justifica analizar la población en dos grupos, mayores y menores de 65 años.

10.3 EDAD Y SEXO

La distribución por sexos y edades nos muestra que, mientras la proporción de varones ha disminuido en 7,4 puntos al traspasar la barrera de los 65, la de mujeres ha aumentado en 14,4 puntos; siendo el 54% del total de los hombres menores de 65 años y superando el 62% las mujeres mayores de 65 años con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$) en este último caso. Gráfico.

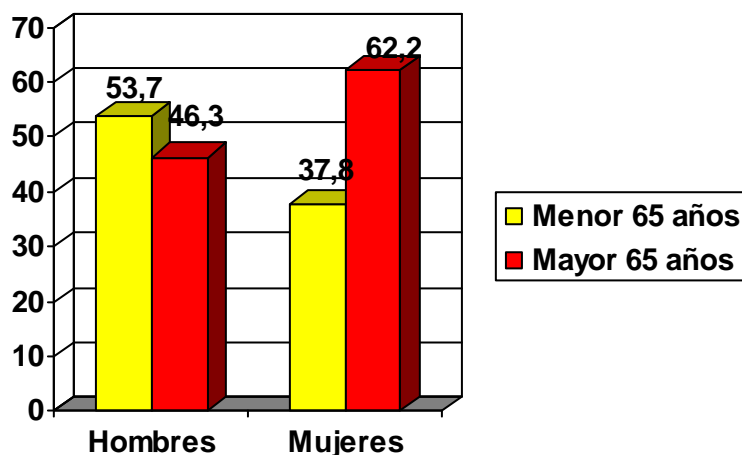


Gráfico 7. Porcentajes de Mayores y Menores de 65 años en cada sexo.

Estas diferencias también fueron significativas cuando se analizaron las distribuciones de sexo por grupos de edad en quinquenios, $p < 0,0001$.

Sin embargo, cuando la distribución se realiza por grupos de edad en decenios, la tendencia entre las mujeres es aumentar con la edad, mientras que entre los varones existe un pico de edad entre los 55-75 años (diferencias estadísticamente significativas), como también ocurre cuando se estratifica por quinquenios. Gráfico 8 y Tabla VI.

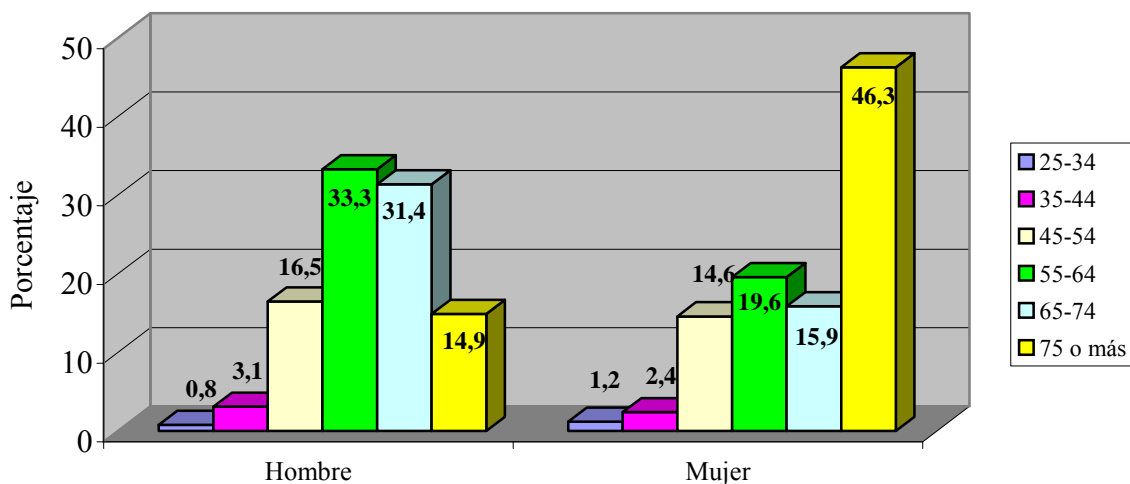


Gráfico 8. Distribución de porcentajes por sexos por grupos de edad en decenios.

	Recuento de hombres	% hombres por grupo de edad	% del grupo edad sobre total hombres	Ratio hombre:mujer	Recuento de mujeres	% mujeres por grupo de edad	% del grupo edad sobre total mujeres
Edad en quinquenios							
25-29	2	100	0,3	1:0	0	0	0
30-34	3	75	0,5	3:1	1	25	1,2
35-39	4	100	0,6	4:0	0	0	0
40-44	16	88,9	2,5	8:1	2	11,1	2,4
45-49	48	90,6	7,5	9,6:1	5	9,4	6,1
50-54	58	89,2	9	8,3:1	7	10,8	8,5
55-59	99	92,5	15,4	12,4:1	8	7,5	9,8
60-64	115	93,5	17,9	14,4:1	8	6,5	9,8
65-69	126	94	19,6	15,8:1	8	6	9,8
70-74	76	93,8	11,8	15,2:1	5	6,2	6,1
75-79	51	82,3	7,9	4,6:1	11	17,7	13,4
80 o más	45	62,5	7	1,7:1	27	37,5	32,9

	Recuento de hombres	% hombres por grupo de edad	% del grupo edad sobre total hombres	Ratio hombre:mujer	Recuento de mujeres	% mujeres por grupo de edad	% del grupo edad sobre total mujeres
Edad en decenios							
25-34	5	83,3	0,8	5:1	1	16,7	1,2
35-44	20	90,9	3,1	10:1	2	9,1	2,4
45-54	106	98,8	16,5	8,8:1	12	10,2	14,6
55-64	214	93	33,3	13,4:1	16	7	19,6
65-74	202	93,9	31,4	15,5:1	13	6,1	15,9
75 o más	96	71,6	14,9	2,5:1	38	28,4	46,3
Mayores y menores de 65 años							
Menores de 65	345	91,7	53,7	11,1:1	31	8,3	37,8
Mayor de 65	298	85,4	46,3	5,8:1	51	14,6	62,2

Tabla VI. N° de casos y porcentaje por sexos y los diferentes grupos etarios empleados.

La edad media para los hombres fue 63,62 años (DE: 10,95), mientras que para las mujeres fue 6 años por encima de esa cifra (69,73) con una DE de 14,44 años. La edad media de los hombres es prácticamente la global puesto que la población masculina representa más del 88% del total de nuestros pacientes. Hay que destacar que entre las féminas casi la mitad tenían más de 75 años, lo que explica las diferencias encontradas.

11 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

11.1 HISTOLOGÍA

Atendiendo al aspecto histológico, según la CIE-O-3, son los carcinomas de células escamosas (CCE) los que representan el grupo más numeroso, siendo el 62,1% de la población con 450 casos. El siguiente tipo histológico lo constituyen los adenocarcinomas (AC) con 176 casos, 24,3% del total. Así pues, el CCE es, con mucho, el tipo histológico más frecuente. VII y VIII.

Histología CIE-O3		
Tipos histológicos	Frecuencias	Porcentajes
8000/3 Neoplasia maligna	17	2,3
Carcinoma SAI	26	3,6
8010/9 Carcinomatosis	1	0,1
8012/3 Carcinoma (Ca.) de células grandes SAI	1	0,1
8020/3 Ca. indiferenciado SAI	14	1,9
8021/3 Ca. anaplásico SAI	1	0,1
8032/3 Ca. de células fusiformes SAI	1	0,1
8041/3 Ca. de células pequeñas SAI	2	0,3
8072/2 Ca. in situ de células escamosas SAI	2	0,3
8070/3 Ca. de células escamosas SAI	437	60,3
8071/3 Ca. de células escamosas queratinizante SAI	5	0,7
8072/3 Ca. de células escamosas, células grandes, no queratinizante SAI	5	0,7
8083/3 Ca. basaloide de células escamosas	1	0,1
8110/3 Ca. pilomatrix	1	0,1
8140/2 Adenocarcinoma in situ SAI	2	0,3
8140/3 Adenocarcinoma SAI	157	21,7
8144/3 Adenocarcinoma tipo intestinal	14	1,9
8145/3 Carcinoma tipo difuso	1	0,1
8211/3 Adenocarcinoma tubular	1	0,1
8380/3 Adenocarcinoma endometriode SAI	1	0,1
8430/3 Ca. mucoepidermoides	2	0,3
8480/3 Adenocarcinoma mucinoso	1	0,1
8481/3 Adenocarcinoma productor de mucina	1	0,1
8490/3 Ca. de células en anillo de sello	9	1,2
8490/6 Ca. metastásico de células en anillo de sello	1	0,1
8560/3 Ca. adenoescamoso	2	0,3
8620/3 Tumor de células de la granulosa maligno	1	0,1
8800/3 Sarcoma SAI	1	0,1
8980/3 Carcinosarcoma SAI	1	0,1
9590/3 Linfomas maligno SAI	1	0,1
9610/3 Linfosarcoma	1	0,1
9990/3 Tumor clínicamente maligno sin histología	14	2
Total	725	100,0

Tabla VII. Distribución de casos según tipo histológico CIE-03.

En nuestra población destacar la presencia de dos casos de linfoma (un linfoma maligno SAI y un linfosarcoma) así como un sarcoma SAI, que suponen respectivamente un 0,3% y un 0,1% del total de los casos. Tabla VI.

Agrupando los casos atendiendo a características histológicas semejantes según los grupos recogidos en la CIE-O3, continúan siendo los CCE el grupo con mayor frecuencia, y se mantienen en segundo lugar los AC, teniendo el resto de tumores una representación más bien escasa, razón por la cual parece lógico agruparlos en una sola categoría para el posterior análisis estadístico. Tabla VIII.

Histología CIE-O3		
Grupos histológicos	Frecuencias	Porcentajes
Neoplasia SAI	17	2,3
Neoplasias epiteliales SAI	46	6,3
Neoplasias de células escamosas	450	62,1
Neoplasias de células basales	1	0,1
Adenocarcinomas	176	24,3
Neoplasias mucoepidermoides	2	0,3
Neoplasias quísticas, mucinosas y serosas	12	1,7
Neoplasias epiteliales complejas	2	0,3
Neoplasias especializadas de gónadas	1	0,1
Sarcomas y neoplasias de tejidos blandos SAI	1	0,1
Neoplasias complejas mixtas y del estroma	1	0,1
Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin	2	0,3
Otros tumores malignos	14	2
Total	725	100,0

Tabla VIII. Distribución de casos por grupos histológicos (CIE-03).

Por tanto, como se aprecia en la Tabla IX del total de CCE, 450 casos, el más frecuente es el carcinoma de células escamosas SAI, que constituye poco más del 97% del grupo.

Subgrupos histológicos en el CCE	Frecuencias	Porcentajes
80702 Ca. In situ de células escamosas SAI	2	0,5
80703 Ca. De cels. escamosas SAI	437	97,1
80713 Ca. De cels. escamosas queratinizante SAI	5	1,1
80723 Ca. De cels. escamosas, cél grandes no queratinizante SAI	5	1,1
80753 Ca. Basaloide de cels. Escamosas	1	0,2
Total	450	100,0

Tabla IX. Distribución de casos de CCE según subgrupos histológicos.

Según las variables descritas en materiales y métodos, para realizar el análisis se empleó la variable histologías agrupadas en función de los tipos histológicos más característicos en este órgano como son el CCE, Adenocarcinoma (AC) y Otros. Los resultados son los que se exponen en la Tabla X con el predominio marcado del CCE.

Histologías agrupadas	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias células Escamosas (CCE)	450	62,1
Adenomas y adenocarcinomas (AC)	176	24,3
Resto de tumores	99	13,6
Total	725	100,0

Tabla X. Distribución de casos por histologías agrupadas.

11.1.1 Histología y edad

El tipo histológico más frecuente hasta los 70 años es siempre el CCE, siendo a partir de esta edad el AC el dominante. Esto se debe a que el AC aumenta con la edad, especialmente a partir de los 55 años, en los que comienza a equipararse en proporción al CCE para superarle claramente en las tres últimas décadas de edad de los pacientes. Mientras el resto de las neoplasias mantiene un porcentaje semejante antes y después de ese punto de inflexión por lo que también consigue superar o igualar al CCE por encima de esos 70 años. Gráfico 9.

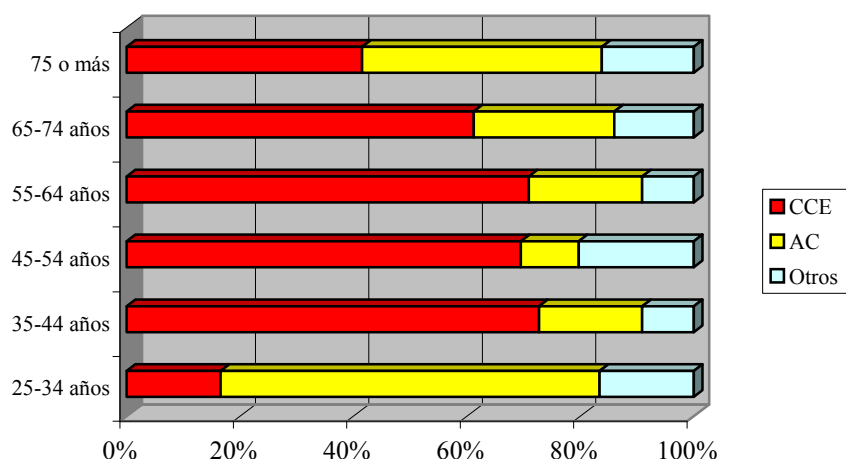


Gráfico 9. Distribución de los diferentes tipos histológicos por grupos de edad en decenios.

El patrón evolutivo del CCE es similar al del grupo de “otras neoplasias”, siendo su incidencia muy escasa en las primeras décadas de la vida y comenzando un ascenso a partir de los 35, alcanzando sus máximos en las cuatro décadas siguientes hasta los 75 años y a partir de esa edad comienza a disminuir; el AC, sin embargo, presenta un patrón ligeramente diferente, y así aunque su incidencia es máxima en el grupo de 25-34, también se incrementa con la edad, siendo mínima la representación en la década de 45-54, elevándose desde los 55 años y alcanzando su pico máximo en las personas de más de 75 años, pasando a ser el único de los tres tipos histológicos que mantiene este incremento de casos de forma mantenida a partir de esa edad. Gráfico 9.

El dominio del CCE se observa mejor al hacer una distribución de frecuencias, pues es el mayoritario en número de casos sobre todo por debajo de los 65 años. En esta misma distribución se comprueba el incremento del AC en las últimas décadas de la vida, superando incluso al CCE. Gráfico 10.

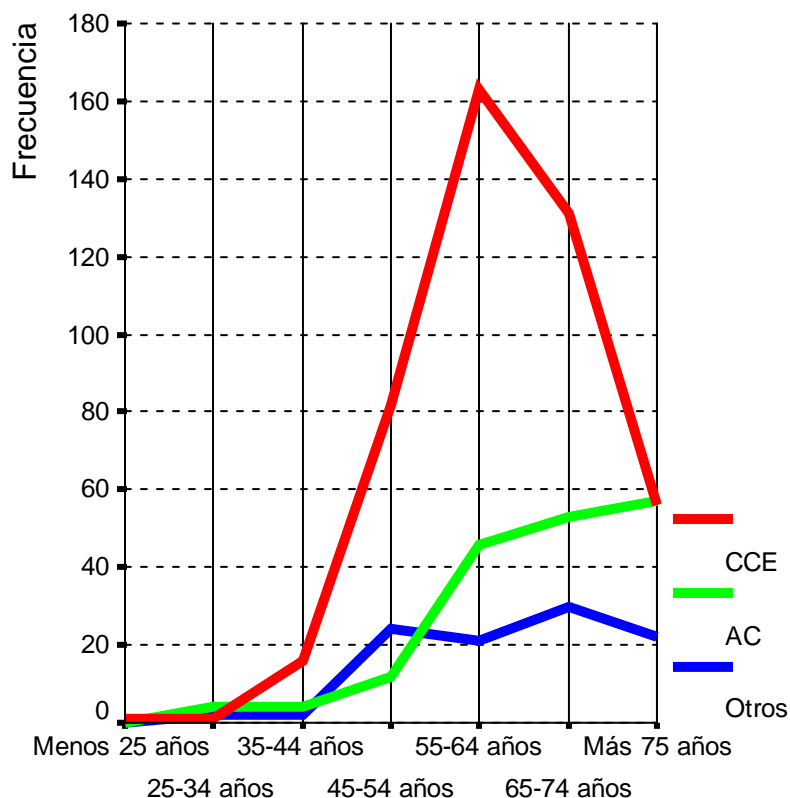


Gráfico 10. Distribución de frecuencias de los grupos de edad en decenios en cada tipo histológico.

El grupo de “otras neoplasias” sigue un patrón irregular pues comienza con un porcentaje de un 16% entre los 25 y 34 años, para luego disminuir en la siguiente década (algo menos del 10%), después volver a ascender al 20%, descender de nuevo al 10%, y en los dos últimos grupos etarios rondar el 15%. De esta manera presenta una distribución ondulante que puede deberse al variopinto grupo de neoplasias que constituyen esta agrupación.

Estos patrones evolutivos se ven más claros si dividimos a la población en el punto de corte etario 65 años. En la Tabla XI, podemos observar como del total de CCE, superan los menores de 65 casi en medio punto más a los mayores de 65, mientras que en el AC sucede al revés representando los menores de 65 casi la mitad de la otra categoría, encontrándose significación estadística ($p < 0,0001$) en estas diferencias. Este hecho se aprecia de forma más clara observando la razón entre ambos grupos, de tal manera que excepto en el CCE que fue más frecuente entre los menores del punto de corte, en los otros dos grupos predomina el número de casos después de los 65 años; si bien en la agrupación histológica “otras neoplasias” la ratio es casi de 1:1.

Histología	Menores de 65	Mayores de 65	Ratio m:M 65
CCE	263	187	1,4:1
AC	66	110	0,6:1
Otros	49	50	0,98:1

Tabla XI. Razón de edad entre menores y mayores de 65 años y el tipo histológico.

La edad media de los pacientes con CCE fue 62,74 años (DE: 10,46 años), la de los AC fue 68,59 años (DE: 13,05) y la del grupo otros 63,85 (DE: 11,61).

11.1.2 Histología y sexo

11.1.2.1 Distribución de sexo en cada grupo histológico

En los tres grupos histológicos estudiados son los hombres los más afectados. El 89,6% de los CCE hallados en nuestra población son varones frente a un 10,6% de mujeres. En el caso del AC también predomina entre los hombres con un 86,9% frente al 13,1% en mujeres. De manera similar en el grupo de “Otros” los hombres aparecen con más frecuencia (87,9%) que las damas (12,1%), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p > 0,05$). Gráfico 11 y Tabla XII.

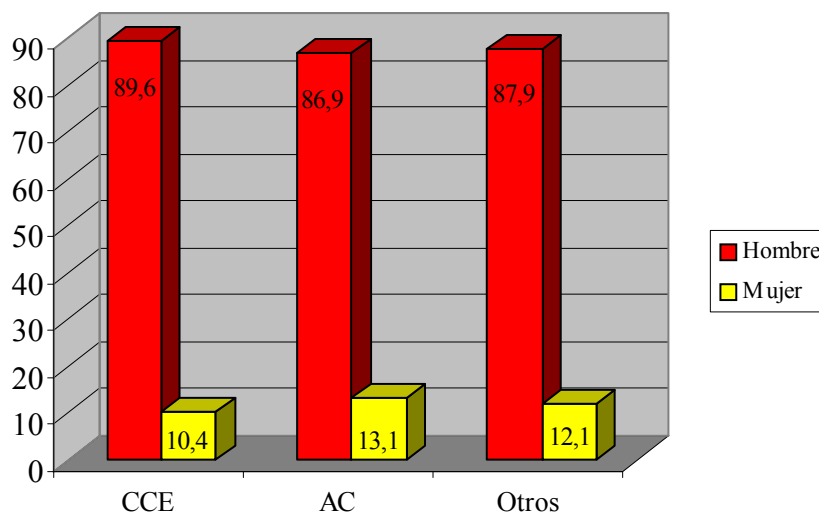


Gráfico 11. Distribución de porcentajes de hombre/mujer en cada tipo histológico.

Histología	Ratio V:M
CCE	8,6:1
AC	6,6:1
Otros	7,2:1

Tabla XII. Razón de sexo para cada tipo histológico.

11.1.2.2 Distribución de histologías en cada sexo.

Del total de neoplasias de esófago en el varón, el grupo más frecuente lo forma el CCE con aproximadamente un 63%, seguido del AC (24%) y “Otros” a más distancia (13,5%), en proporciones prácticamente idénticas a las de la población total. Sin embargo, no ocurre así con las mujeres, en las que del total de neoplasias un 28% son AC, aunque el más predominante continúa siendo el CCE (57,3%). Los tumores del grupo “Otros” presentan porcentajes similares en ambos sexos rondando el 14%. Las diferencias encontradas se han debido al azar ($p > 0.05$). Gráfico 12.

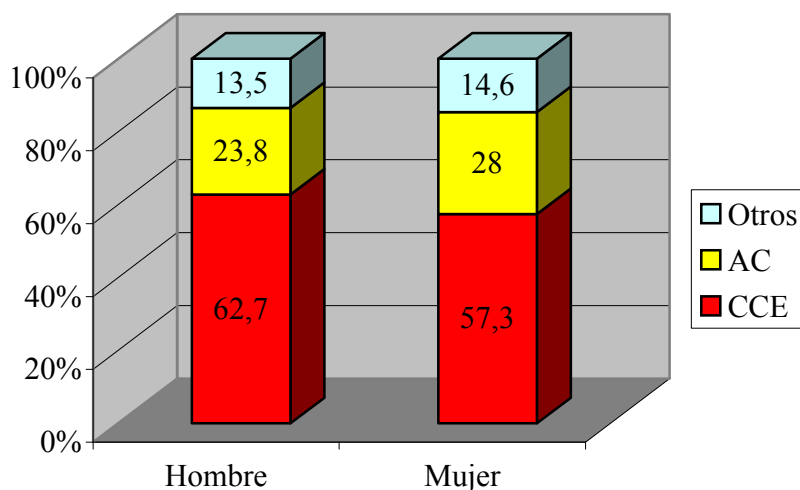


Gráfico 12. Porcentaje de cada tipo histológico por sexos.

11.2 EXTENSIÓN TUMORAL

En el momento del diagnóstico, prácticamente el 38% de los casos (278 pacientes), se encuentra en forma local, así como un 34% aproximadamente se presenta con afectación regional. Sin embargo, cabe destacar que sólo aparecen en nuestra población 4 casos de cáncer *in situ* (2 CCE y 2 AC), el 0,5%, así como 188 pacientes, el 26%, con afectación diseminada. Gráfico 13.

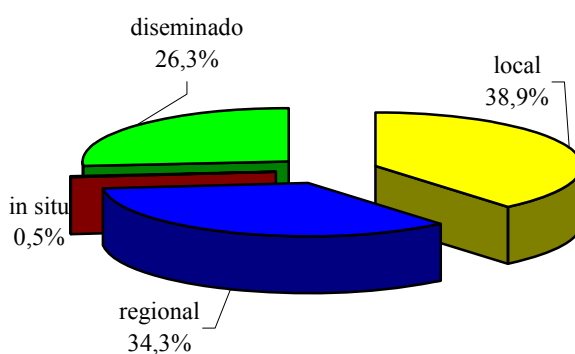


Gráfico 13. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes.

11.2.1 Extensión y edad

En todos los grupos etarios fue la forma localizada la más frecuente, salvo en el decenio 25-34 donde es la extensión regional la que representa la mitad de los casos (si bien es cierto de sólo 6 casos) encontrándose una relación estadísticamente significativa.

Destacar que la mayor frecuencia de casos para todas las extensiones (exceptuando los tumores “in situ”) siempre ocurre en los grupos de 55-64 años y 65-74 años. Así los tumores localizados representan el 32% (el 32% de los casos localizados están comprendidos en esas edades) y el 26,9% respectivamente; aquellos tumores con afectación regional el 33% y el 27,8% respectivamente; y los diseminados también aparecen con mayor frecuencia en estos dos decenios con 31,4% y 37,2% respectivamente. Gráfico 14.

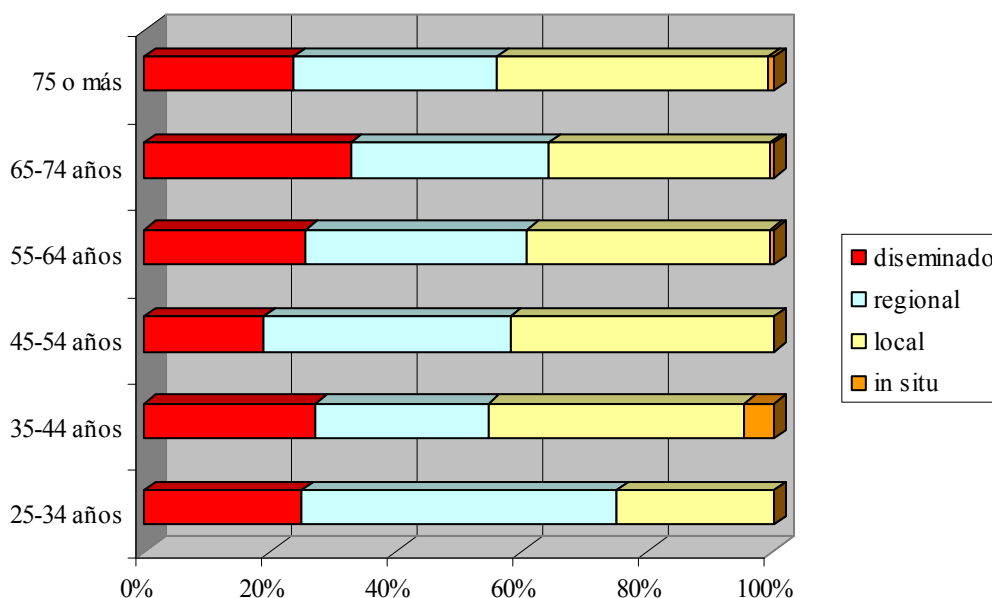


Gráfico 14. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en cada grupo de edad.

Dado que son esos dos grupos etarios (55-64 y 65-74) los que presentan un mayor número de casos diagnosticados, es interesante volver a analizarlos pero ahora agrupando todos los casos en mayores y menores de 65 años. Los resultados así obtenidos demuestran que la distribución en los dos nuevos grupos es prácticamente la misma (casi al 50%) para las cuatro extensiones estudiadas (sin diferencias estadísticamente significativas). Para ambos grupos etarios la forma localizada sigue siendo la más frecuente (próximas las dos al 40%),

seguida de la regional (un 36% y un 31% respectivamente) y en torno a un 25% las formas diseminadas, no encontrándose aquí tampoco diferencias estadísticamente significativas. Gráfico 15.

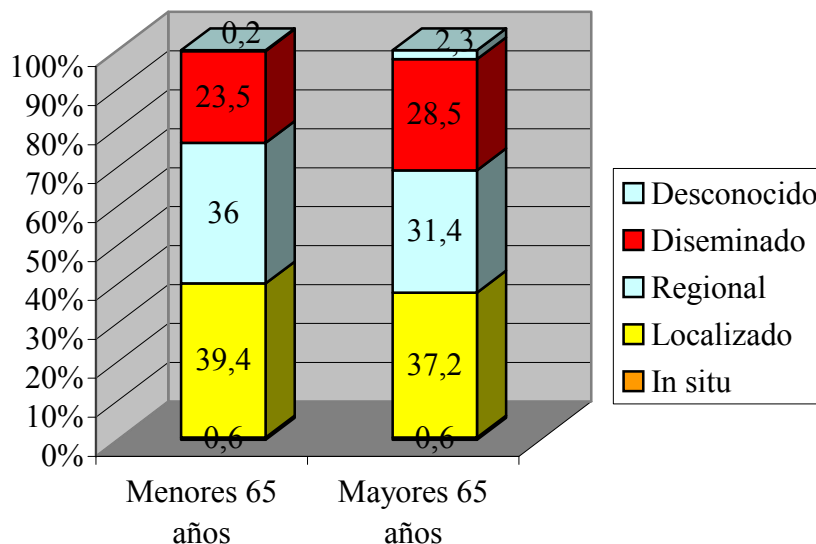


Gráfico 15. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en mayores y menores de 65 años.

11.2.2 Extensión e histología

11.2.2.1 Distribución de los tipos histológicos en cada grado de extensión tumoral

Dos casos diagnosticados como “*in situ*” son CCE y representan el 0,4% de estos tumores. El resto del conjunto de los CCE se distribuyó de forma mayoritaria en el estadio “localizado” (41,5%), aunque seguido muy de cerca por el “regional” (34,9%), quedando más rezagado el “diseminado” (23,2%). Tabla XIII.

Los otros dos casos “*in situ*” son AC representando el 1,1% de estos tumores. El resto de AC presenta una distribución más homogénea con participaciones muy similares en los tres estadios (36,8%, 34,5% y 28,7% respectivamente), aunque sigue predominando ligeramente el localizado.

El resto de neoplasias (linfomas, sarcomas) se diagnostican, fundamentalmente, en estadios locales (39,1%) y regionales (34,5%). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los grupos histológicos y la extensión tumoral.

Extensión	Grupos histológicos			Total
	CCE	AC	Otros	
In situ	2	2	0	4
Local	183	64	31	278
Regional	154	60	31	245
Diseminado	102	50	36	188
Total	441	176	98	715

Tabla XIII. Distribución de los grupos histológicos en cada estadio tumoral.

11.2.2.2 Distribución del grado de extensión en cada grupo histológico

Todos los grupos histológicos se diagnostican principalmente en estadios locales, seguidos de cerca por los regionales y los diseminados, siendo estos últimos los más frecuentes en el grupo histológico “otros”, aunque en todos los casos no de forma estadísticamente significativa. Gráfico 16.

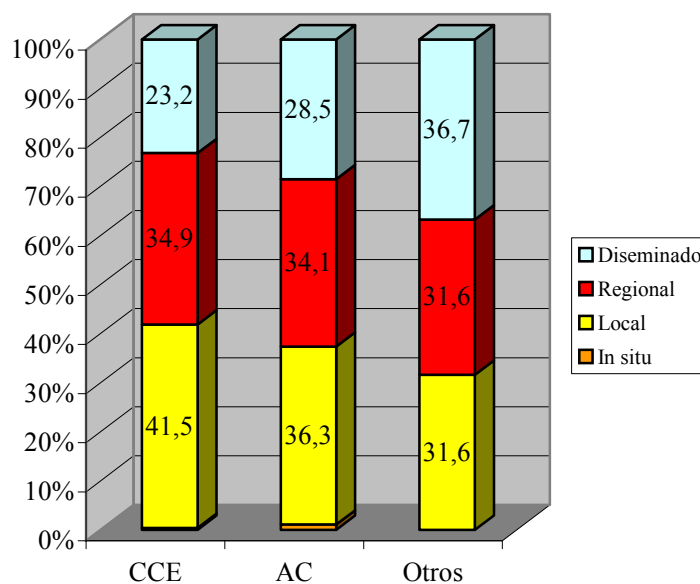


Gráfico 16. Distribución de los grupos histológicos por estadio al diagnóstico, en porcentajes.

11.2.2.3 Distribución de los distintos tipos de CCE y su relación con la extensión

En la Tabla XIV se refleja que, del total de CCE que se diagnosticaron, 450 casos, el grupo más frecuente lo forman los “CCE SAI” con 437 pacientes. De estos se obtuvo información de la extensión en 428 de ellos (prácticamente el 98%), encontrándose que el 40,7% son locales, el 34,3% regionales y el 22,9% diseminados. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Los tipos más agresivos como el queratinizante, son de las tres formas: locales (2), regionales (2) y diseminados (1). Idéntica distribución tienen los carcinomas de células grandes no queratinizante SAI. El único tumor basaloide de nuestra población se presenta de forma localizada. Tabla XIV.

Extensión tumoral					
Tipos histológicos de CCE	in situ	local	regional	diseminado	Total
Ca in situ SAI	2	0	0	0	2
Ca SAI	0	178	150	100	428
Ca queratinizante SAI	0	2	2	1	5
Ca cel grandes no queratinizante SAI	0	2	2	1	5
Ca basaloide	0	1	0	0	1
Total	2	183	154	102	441

Tabla XIV. Distribución de frecuencias de casos de CCE y extensión tumoral.

11.2.2.4 Distribución de los distintos tipos de AC y su relación con la extensión

Al igual que sucede con el CCE, de 175 casos de AC, la forma predominante es el AC SAI que representa el 89% de estos tumores. A su vez de este subgrupo histológico el 37% aparece de forma localizada, el 35% lo hace de forma regional y el 28% está ya diseminado. Las diferencias se presentan como estadísticamente significativas.

El otro gran subgrupo con cierta representación es el AC tipo intestinal con cerca del 8% de los AC. Estos tumores se distribuyen en localizados (43%), regionales (36%) y diseminados (28%). Tabla XV.

Extensión tumoral					
Tipos histológicos de AC	in situ	local	regional	diseminado	Total
AC in situ SAI	2	0	0	0	2
AC SAI	0	57	55	44	156
AC tipo intestinal	0	6	5	3	14
Cacarcinoma tipo difuso	0	0	0	1	1
AC tubular	0	0	0	1	1
AC endometrioide SAI	0	0	0	1	1
Total	2	63	60	50	175

Tabla XV. Distribución de frecuencias de casos de AC y extensión tumoral.

11.2.2.5 Estadio al diagnóstico y sexo

No se encontró relación estadísticamente significativa entre ser hombre o mujer y presentar un determinado estadio al diagnóstico.

Se mantuvo la proporción hombre/mujer en cada estadio al diagnóstico (7,7 en el localizado; 6,9 para el regional), excepto en el diseminado donde asciende hasta 10 con clara desventaja para los varones.

La forma localizada sigue siendo la más frecuente tanto en hombres (39%) como en mujeres (40%), aunque en el caso de las damas el siguiente grupo que es el regional está muy próximo (38,8%) mientras que en los varones esta extensión alcanza sólo el 33,9%. Los tumores diseminados son más frecuentes entre los caballeros en proporción (27,1%) que entre las damas (21,2%), lo cual indica una ligera tendencia a que en la mujer, los casos se diagnostican en estadios más precoces, pero este hecho no es estadísticamente significativo. Gráfico 17.

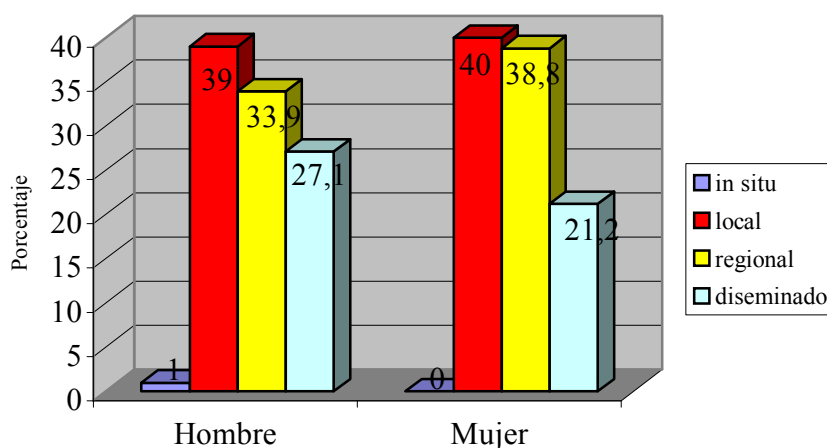


Gráfico 17. Distribución del estadio al diagnóstico, por sexos (en porcentajes).

11.2.2.6 Estadio al diagnóstico a lo largo de los años del estudio

No se observaron cambios importantes a lo largo de los años del estudio en cuanto al estadio al diagnóstico, pues en todos los periodos estudiados la extensión local es la más frecuente con aproximadamente el 40%, mientras que la regional sigue ocupando el segundo lugar con cerca del 33%, siendo los tumores diseminados los únicos que varían en su tendencia, pues comienzan en algo menos de un 20% para ascender en el último corte (sexenio) al 30%. Estos cambios a lo largo del tiempo se debieron al azar ($p > 0,05$). Gráfico 18.

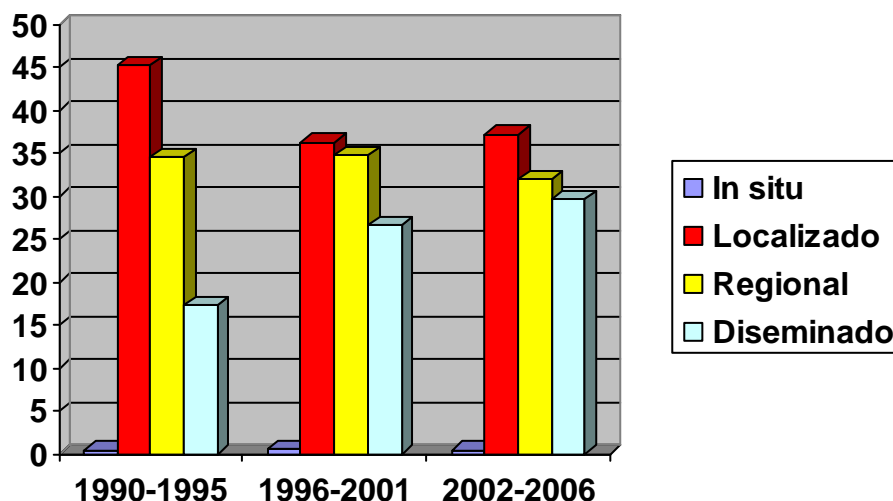


Gráfico 18. Distribución del estadio al diagnóstico a lo largo de los años de estudio (en porcentajes).

11.3 LOCALIZACIÓN TUMORAL

El cáncer de esófago se localiza más frecuentemente en el tercio abdominal aunque en el torácico el número de casos es casi idéntico; no ocurre así en el cervical que queda más alejado. Tabla XVI.

Sin embargo es la categoría SAI la que presenta el mayor número de casos registrados, con prácticamente un 40% del total, frente a los tumores abdominales y torácicos ambos con un 24% de la casuística.

Localización tumoral	Frecuencia	Porcentaje
Tercio cervical	87	12
Tercio torácico	174	24
Tercio abdominal	176	24,3
SAI	288	39,7
Total	725	100

Tabla XVI. Localización del tumor.

11.3.1 Localización y edad

El mayor número de localizaciones tiene lugar en la categoría SAI, ($p=0,008$), en ambos grupos de edad, y en general se observan más diagnósticos entre los menores de 65. Gráfico 19.

Agrupando por la localización anatómica (Tabla XVII), la presencia de tumores en el esófago cervical y el torácico en los menores de 65 años es

prácticamente del 60% en ambos casos; sin embargo en el esófago abdominal son los mayores de esa edad los que son mayoritarios en un 55%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,008$).

Localización por tercio	Menor de 65	Mayor de 65	Total
Cervical	51	36	87
Torácico	106	68	174
Abdominal	78	98	176
SAI	140	150	288
Total	378	347	725

Tabla XVII. Distribución del nº de casos según localización anatómica en mayores y menores de 65 años.

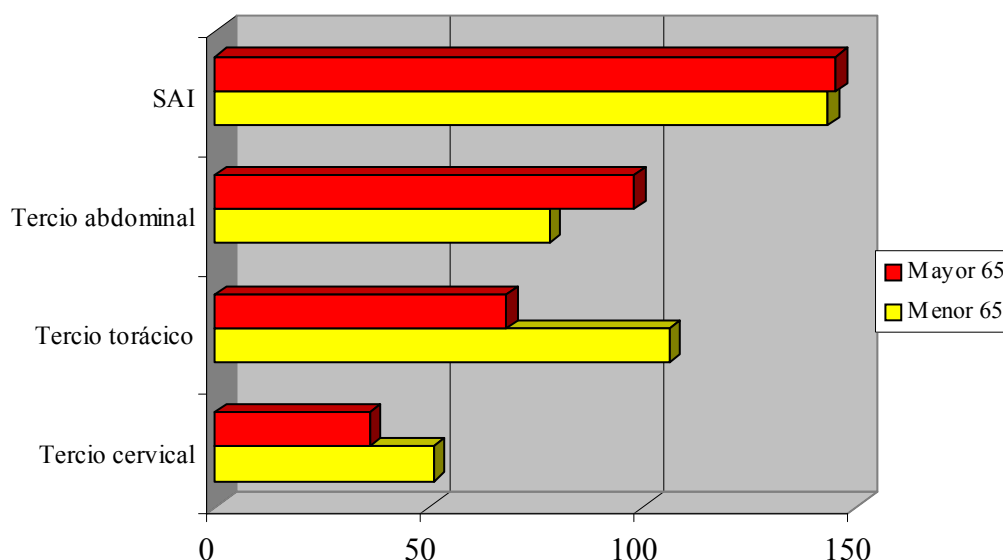


Gráfico 19. Distribución del nº de casos según la localización del tumor en mayores y menores de 65 años.

11.3.2 Localización y sexo

Tanto en el hombre como en la mujer se mantienen la tendencia observada hasta ahora, mayor número de casos en todas las localizaciones en el hombre, así como mayor recuento de casos en la categoría SAI en ambos sexos.

En cuanto a la localización por tercios, el segmento torácico y el abdominal en el hombre presentan el mismo recuento, mientras que en la mujer es ligeramente superior el abdominal. En ambos sexos el esófago cervical es la zona menos afectada.

Teniendo presente esta localización por tercios, la razón de sexo es prácticamente equivalente en el segmento cervical al total, mientras que en el torácico está muy próxima a 10 y en el abdominal supera por poco la razón total, siempre a favor de los hombres. El conjunto de los SAI (el más numeroso) presenta la ratio hombre/mujer más pequeña, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). Tabla XVIII.

Localización	Hombre	Mujer	Razón H/M
Cervical	77	10	7,7:1
Torácico	158	16	9,9:1
Abdominal	158	18	8,8:1
SAI	250	38	6,6:1
Total	643	82	7,8:1

Tabla XVIII. Razón de sexo por localizaciones anatómicas.

11.3.3 Localización e histología del tumor

11.3.3.1 Distribución de cada localización anatómica en cada tipo histológico

La distribución topográfica o anatómica, varía en función del tipo de tumor. Así, el 16% del total de CCE, asienta preferentemente sobre el tercio cervical, el 30% en el torácico y el 15% en el abdominal, mientras que del total de AC un 3% se localiza sobre el segmento superior, un 10% en el medio o torácico y, el más frecuente un 49% lo hace sobre el inferior o abdominal y estas diferencias son estadísticamente significativas. ($p<0,001$).

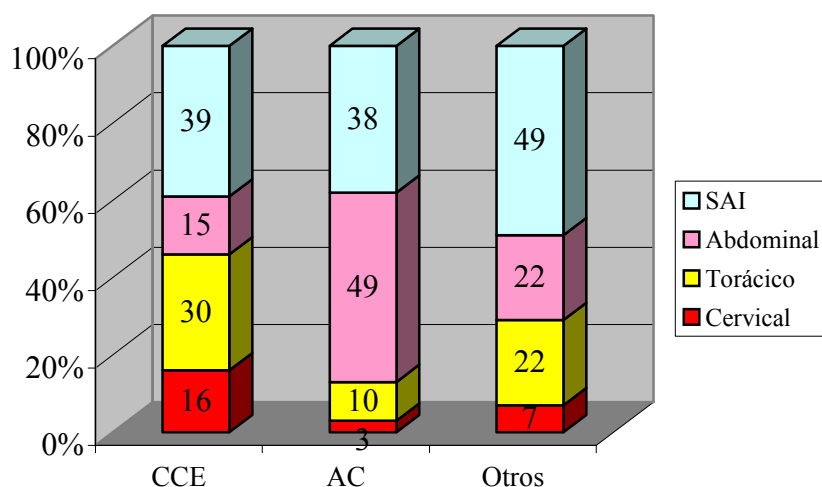


Gráfico 20. Distribución en porcentaje de la localización anatómica por cada grupo histológico.

El grupo de “Otros tumores” presentó prácticamente el mismo número de casos en el tercio inferior (22%) que en el medio (22%). Para este conjunto de tumores el grupo SAI fue el más numeroso (cerca del 50%). Gráfico20.

11.3.3.2 Distribución de los tipos histológicos en cada localización anatómica

El CCE se localiza fundamentalmente en los dos tercios superiores, representando el 85% del segmento cervical y el 78% del torácico. El AC, por el contrario, asienta fundamentalmente a nivel abdominal donde representa la mitad de los casos, siendo en los otros dos tercios su presencia casi anecdótica. En los tumores SAI el CCE sigue siendo el dominante con un 60% de los casos frente a un 23% de los AC. Las diferencias encontradas en los dos tramos superiores del esófago son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El grupo de “Otros tumores” se reparte equitativamente entre los cuatro grupos con porcentajes que no superan el 17%. Gráfico 21.

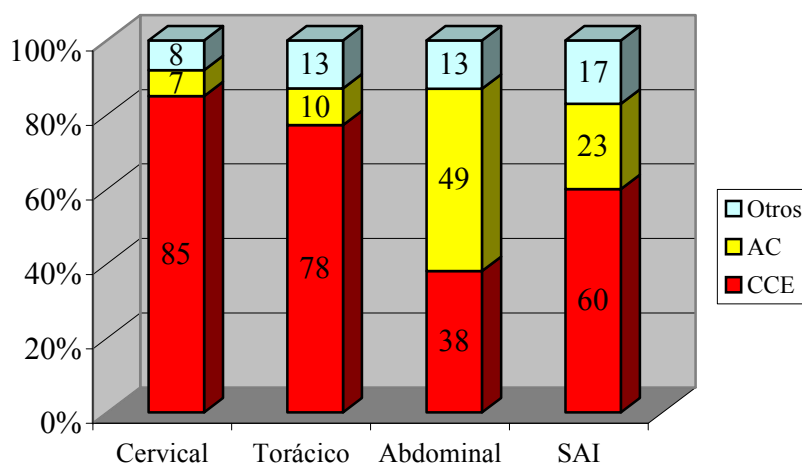


Gráfico 21. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos en cada localización anatómica.

11.3.3.3 Distribución de los tipos de CCE

En cuanto a los diferentes tipos de CCE, destacar que de los 2 tumores in situ, uno se localiza en el tercio abdominal y el otro es catalogado como SAI. Igualmente el único caso de carcinoma basaloide es clasificado como SAI.

Dentro de este tipo de tumores el grupo más numeroso es el CCE SAI, que asienta en el tercio torácico en un porcentaje (30%) que dobla a cada uno de los otros dos tercios. Aunque el subgrupo con mayor representación es el etiquetado

como SAI con cerca del 40% de estas neoplasias, encontrándose estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

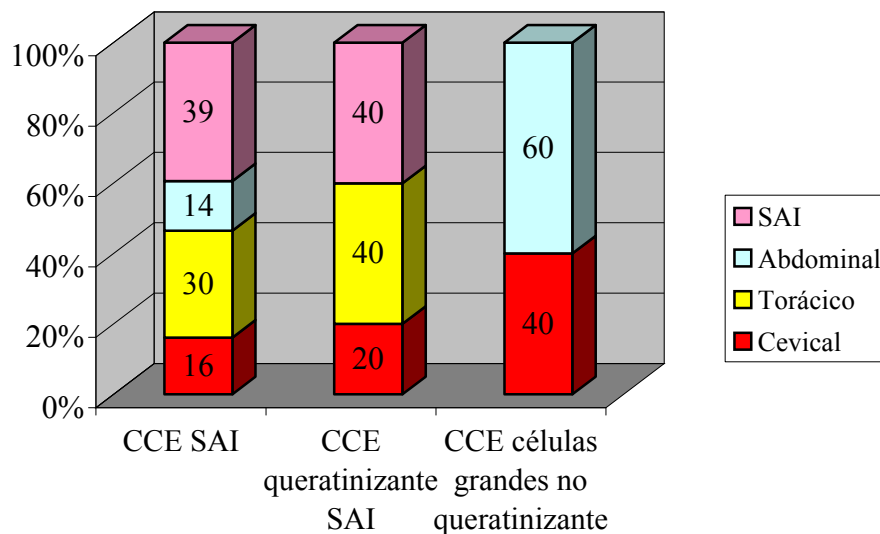


Gráfico 22. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos de CCE en cada localización anatómica.

Los dos grupos restantes (CCE queratinizante SAI y CCE de células grandes no queratinizante) presentan una distribución irregular debida a la poca casuística de cada uno (5 casos). Gráfico 22.

11.3.3.4 Distribución de los tipos de AC

Los dos AC in situ están clasificados como SAI por lo que no se recoge en qué tercio aparecen. Del resto los más frecuentes (89%) son los AC SAI que se localizan mayoritariamente en el esófago abdominal (48% de este subgrupo) seguido muy de lejos por las localizaciones torácica (9%) y cervical (3%).

El otro subgrupo de AC con cierta representatividad es el tipo intestinal que se localiza también preferentemente a nivel abdominal (71%), siendo escasa su presencia en el segmento torácico (14%) y nula en el cervical. Los casos individuales de carcinoma tipo difuso, AC endometriode SAI y AC tubular se presentan en el tercio superior, medio e inferior respectivamente, siendo estas diferencias en cuanto a localización estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 23.

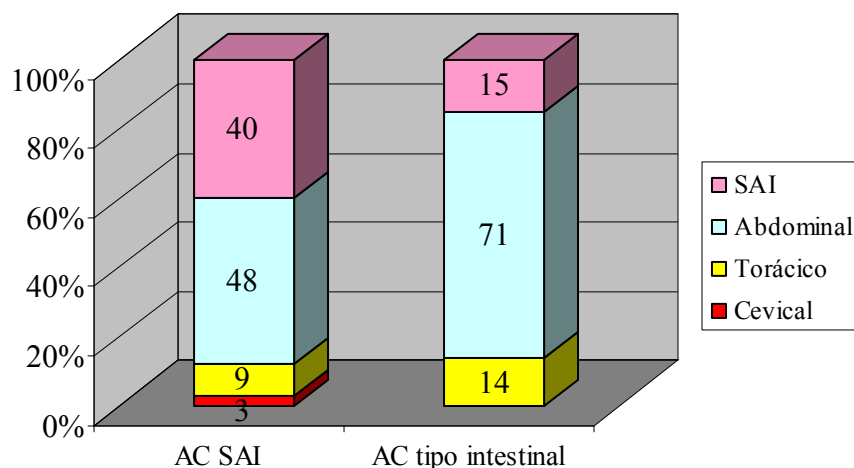


Gráfico 23. Distribución en porcentaje de los tipos histológicos de AC en cada localización anatómica.

11.3.4 Localización y extensión del tumor

11.3.4.1 Distribución de cada localización anatómica en cada extensión

Los tumores que se presentan de forma localizada (los más abundantes en casi un 40% del total) se asientan preferentemente en el tercio torácico (29%) seguido del abdominal (21%) y a más distancia del cervical (13%).

No sucede lo mismo con los tumores clasificados como regionales (34%) y los diseminados (26%) que predominan en el tercio abdominal (26% y 27% respectivamente) de una forma similar al segmento torácico (23% y 20% respectivamente), siendo la localización cervical la menos frecuente. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. Gráfico 24.

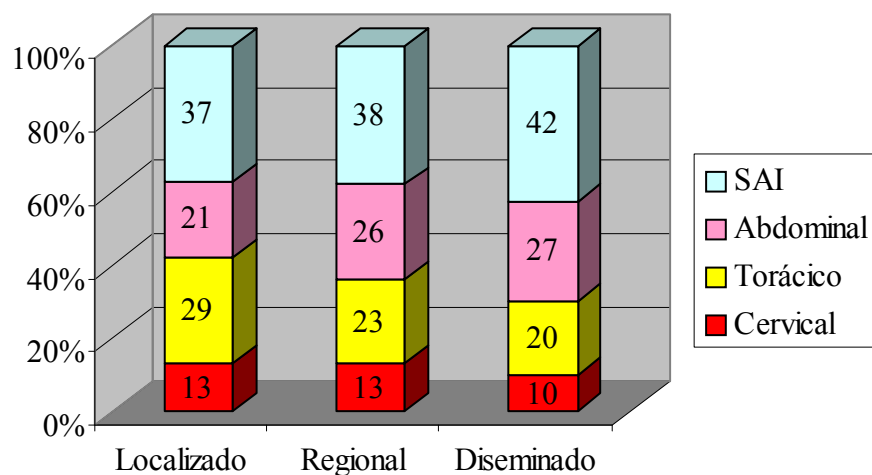


Gráfico 24. Distribución de la localización anatómica por cada extensión en porcentajes.

11.3.4.2 Distribución de cada extensión en cada localización anatómica

De la misma manera que en el caso anterior no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la extensión y la localización del tumor. Únicamente señalar que en todos los tercios (salvo el abdominal), la extensión local fue la más frecuente en nuestra población, seguida de la afectación regional (que en el tercio abdominal fue la dominante). Gráfico 25.

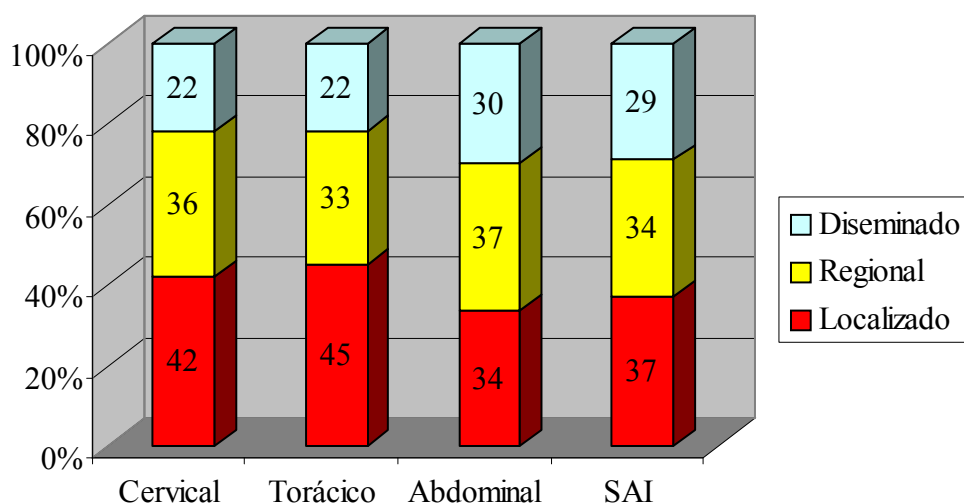


Gráfico 25. Distribución de la extensión tumoral en cada localización anatómica, en porcentajes.

11.4 TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 725 pacientes, el 90,6%, (657 pacientes), no presentan tumores múltiples, mientras que un 6,3% (46 pacientes) de los mismos sí lo hacen, clasificándose como “Segundo tumor verdadero”. El resto de pacientes, 22, se encuadran dentro de la categoría de “Segundo tumor clínico”. Gráfico 26.

Si se analizan las relaciones entre los casos de tumores primarios múltiples (TPM) con la histología del cáncer de esófago, aparecen, siguiendo la clasificación CIE-O3, todas las encuadradas dentro del grupo histológico “neoplasias SAI”, que son tumores primarios múltiples, bien verdaderos o bien clínicos. Por el contrario, en los demás grupos histológicos, lo más frecuente es que no se presentan segundos tumores. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

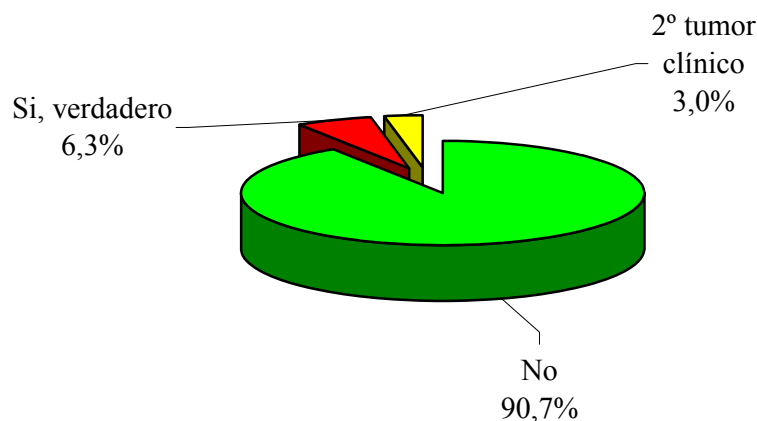


Gráfico 26. Presencia de Segundos Tumores.

Cuando se realiza un análisis agrupando los tipos histológicos como se describe en sujetos y métodos, también lo más frecuente es no encontrar segundos tumores, siendo las diferencias entre grupos estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Tabla XIX.

		no	sí, verdadero	segundo tumor clínico
CCE	N	405	30	12
	% TPM	90,6	6,7	2,7
AC	N	170	4	1
	% TPM	97,1	2,3	0,6
Otros	N	78	12	9
	% TPM	78,8	12,1	9,1

Tabla XIX. Distribución y porcentaje de TPM en cada tipo histológico.

Es de destacar que de los TPM que sí lo son el 65% son CCE, frente a los AC que no representan más del 9%, mientras que para los segundos tumores clínicos estos porcentajes son 54,5% y 4,5% respectivamente. Estas diferencias también son estadísticamente significativas.

Si se consideran todos los posibles TPM (los que lo son confirmados histológicamente y aquellos que son segundo tumor clínico) y se agrupan en una sola variable, como se describe en sujetos y métodos, al relacionar esta nueva variable (TPM agrupados) con las histologías agrupadas, se observa que de los que son TPM un 62% son CCE versus 7,5% de AC. Las diferencias encontradas vuelven a ser estadísticamente significativas. El resto de porcentajes no varían de los reflejados en la Tabla XIX. Gráfico 27 y Tabla XX.

		No TPM	Sí TPM
CCE	N	408	42
	% TPM	90,7	9,3
AC	N	171	5
	% TPM	97,2	2,8
Otros	N	78	21
	% TPM	78,8	21,2

Tabla XX. Distribución y porcentaje de TPM agrupados en cada tipo histológico.

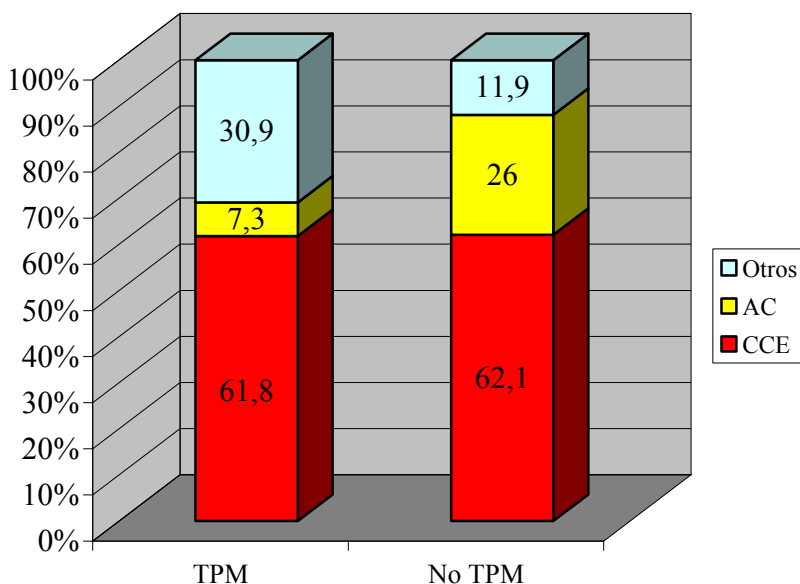


Gráfico 27. Distribución en porcentaje de histologías agrupadas en los TPM agrupados.

No se observa ningún tipo de asociación con el sexo o la edad. Igualmente se puede afirmar lo mismo con respecto a la localización histológica (por tercios) pues no existe significación estadística.

Tampoco existe ninguna relación entre el grado de extensión tumoral y la presencia de segundos tumores primarios, aunque en este caso se obtiene una $p=0,074$. Otras variables analizadas posteriormente como el retraso en el tratamiento, los tratamientos aplicados y la aparición de recurrencias tampoco presentan ninguna relación estadísticamente significativa con los TPM.

Las proporciones entre la presencia o no de segundos tumores primarios se mantienen constantes a lo largo de todos los años que componen el estudio, tanto si se analiza la evolución por sexenios como si se hace por trienios. En este último caso el número de TPM oscila entre 11 y 19 por trienios a falta de completar el último de estos.

11.5 RELACIÓN CON EL CONJUNTO DE TUMORES DEL ORGANISMO

El cáncer de esófago, en nuestra población, supone el 0,9% de todas las neoplasias registradas en el SIDC en el mismo periodo (81.736 casos), ocupando la decimoctava posición en el ranking de tumores de este registro.

En cuanto al conjunto de tumores del tubo digestivo, estos supusieron el 20% de todas las neoplasias. Aquí el cáncer de esófago ocupa el quinto lugar por detrás de los de colon-recto, estómago, hígado y páncreas que lideran esta clasificación por este orden.

12 CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

12.1 DIAGNÓSTICO

12.1.1 Procedencia del diagnóstico y tratamientos. Base del diagnóstico.

El 43,9% de los diagnósticos realizados se llevaron a cabo en otros centros no pertenecientes al SIDC. Estos centros pueden proceder de atención primaria, centros privados u hospitales no incluidos en el programa del SIDC. Tabla XXI.

	Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico en otro centro y tratamiento en Hospital	292	40,3
Diagnostico y tratamiento primario en Hospital	407	56,1
Enviados de otro centro para completar tratamiento	26	3,6
Total	725	100

Tabla XXI. Diagnósticos en centro SIDC y no SIDC.

El 6,6% (48 casos) obtuvo el diagnóstico histológico en otro centro, frente al 86,9% (630) del total que se le confirmó en el centro declarante. Del resto de casos el 0,4% (3) se le consideró tumor clínicamente maligno pero sin histología, es decir sólo por la clínica; el 4,4% (32 casos) se diagnosticó por investigaciones clínicas que incluyeran técnicas radiológicas, uso de isótopos o endoscopias; el 0,1% (1 caso) se incluyó en esta base por cirugía exploratoria o autopsia sin histología; el 1,4% (10) se clasificó como tumor esofágico por citología o hematología; y el 0,1% (otro caso) se diagnosticó tras realizarle la autopsia.

Hay que destacar que en la categoría “Tumor clínicamente maligno sin histología” se registraron 16 casos, de los que 3 (0,4%) fueron exclusivamente por la clínica, 11 (1,5%) por investigaciones clínicas, 1 (0,1%) por la cirugía exploratoria y otro (0,1%) por confirmación anatomopatológica, a pesar de lo cual se siguió registrando en esta categoría.

Esto implica que cuando los pacientes comienzan su seguimiento en los hospitales del SIDC, a 630 de los 725 (86,9%) totales, se les realiza diagnóstico histológico. Del 13,1% restante, el 6,6% ya viene con diagnóstico histopatológico del centro del que procede y el otro 6,5% se distribuye como se ha indicado anteriormente. Así pues, todos los pacientes excepto 3 tienen confirmado histológicamente su diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, sólo 26 (3,6%) pacientes comienzan su tratamiento en un centro diferente al que informa. Tabla XXI.

Cuando el tratamiento comenzó en un centro diferente al que informa, éste consistió en la mayoría (8 casos; 30,8%) en paliativos, el 19,2% (5) en QT, el 15,4% (4) en RT, y por último cirugía (3) y tratamientos combinados (3) ambos con un 11,5% cada uno. Hubo un caso no tratado y otros dos que no se incluían en los anteriores para completar así los 26 que se empezaron a tratar antes de llegar al centro declarante.

12.2 TRATAMIENTO

12.2.1 Número de tratamientos

A la mayoría de los pacientes se les aplicó un solo tipo de tratamiento (66,6%). Más de un tratamiento recibieron el 27,8% mientras que en el 5,5% se optó por no realizar ninguna acción terapéutica. Tabla XXII.

Número de tratamientos	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	40	5,5
Un solo tratamiento	483	66,7
Dos tratamientos	162	22,3
Tres tratamientos	40	5,5
Total	725	100,0

Tabla XXII. Distribución de frecuencias y porcentajes de número de tratamientos.

La distribución del número de tratamientos aplicados en ambos sexos no revela diferencias estadísticamente significativas siendo los porcentajes en hombres y mujeres muy similares en las categorías de esa variable. Gráfico 28.

Sin embargo en la edad sí se encuentran diferencias no debidas al azar ($p < 0,0001$), de tal manera que aunque la opción de un solo tratamiento fue la más utilizada tanto para mayores como para menores de 65 años (63% y 70% respectivamente), en los pacientes con edades inferiores al punto de corte se

aplicaron más de 2 tratamientos en una proporción superior a aquellos con edades por encima de ese límite. De hecho la aplicación de un tercer tratamiento en los menores duplicó el porcentaje de ese mismo número de tratamientos en los mayores (7,5 vs. 3,5). La opción de no tratar se utilizó en el 3% y en el 8,5% de los menores y mayores de 65 años respectivamente. Gráfico 29.

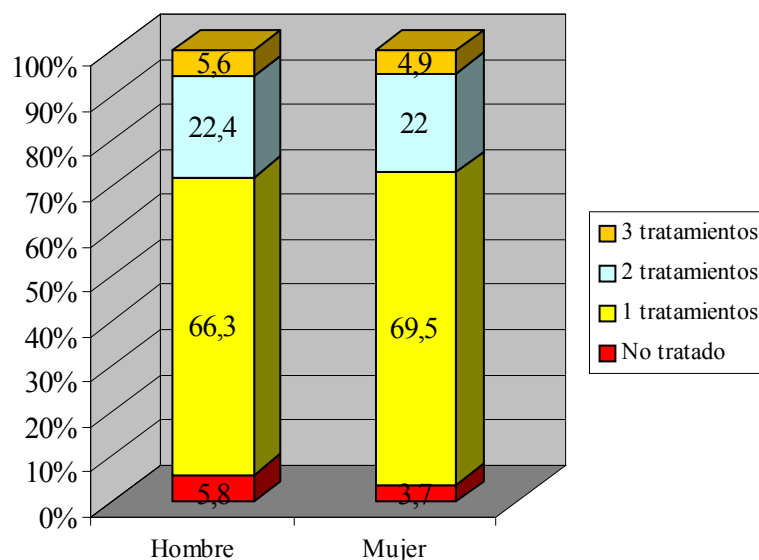


Gráfico 28. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos por sexos.

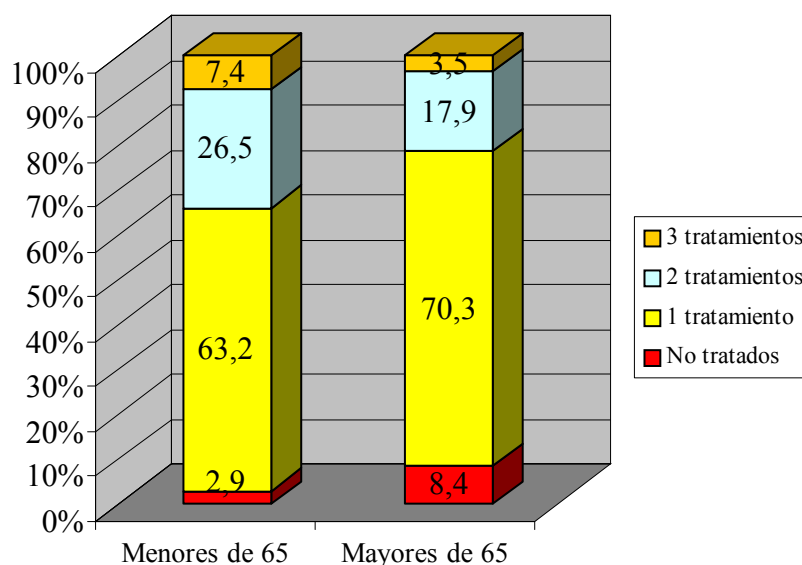


Gráfico 29. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos en menores y mayores de 65 años.

Al relacionar el número de tratamientos con la extensión tumoral en los tumores localizados la opción más elegida fue la de una única terapia (60%) frente a 2 (25%) y 3 tratamientos (6,5%). De hecho esta última posibilidad se eligió en menos ocasiones que la alternativa de no tratar. La opción de la monoterapia fue también la mayoritaria en los tumores con localización regional o en los diseminados, aumentando llamativamente en estos últimos esta posibilidad. Aunque en este tipo de tumores cabría esperar un mayor porcentaje de casos no tratados, esta opción fue similar porcentualmente a los casos no tratados de las neoplasias localizadas o regionales. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas pero con $p=0,027$. Gráfico 30.

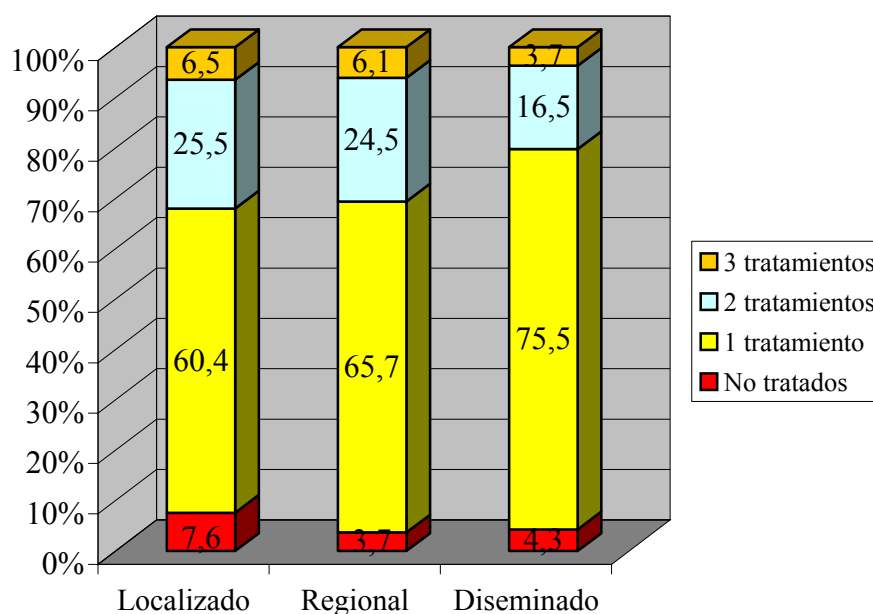


Gráfico 30. Distribución en porcentaje de nº de tratamientos por extensión tumoral.

En el caso de las histologías agrupadas la alternativa de un solo tratamiento sigue siendo la más utilizada, aunque es mucho más frecuente para el AC y para el grupo de “Otros tumores” que para el CCE donde no representa más del 60%. De la misma manera la posibilidad de usar dos tratamientos aparece con mayor frecuencia en los CCE que en los otros dos grupos. Para el AC el no tratar o dar tres tratamientos tienen la misma representación (3,4%) y ésta es prácticamente la mitad que las mismas opciones para el CCE (6% y 6,9% respectivamente). Todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Gráfico 31.

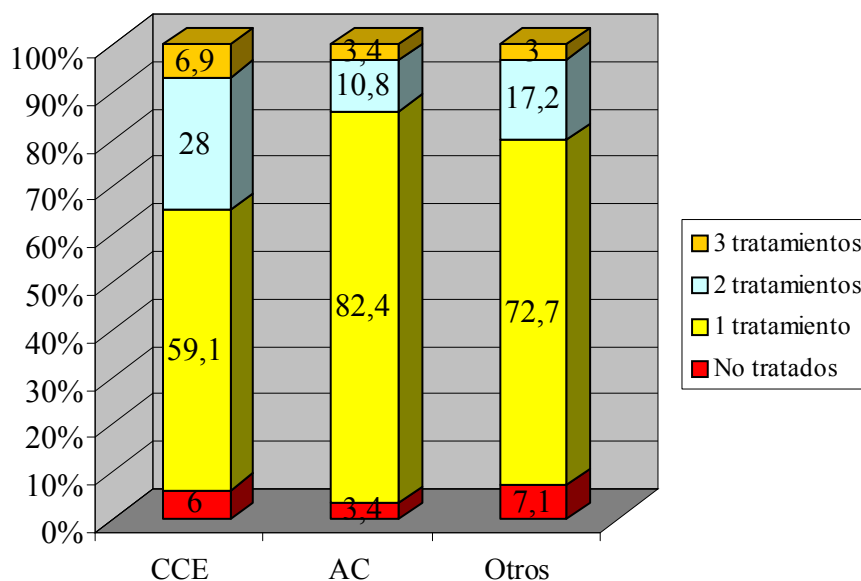


Gráfico 31. Distribución en porcentaje de n° de tratamientos por histologías agrupadas.

Los tumores localizados a nivel cervical se caracterizan por ser a los que con mayor frecuencia se les aplican 2 tratamientos (40%) frente a los torácicos (30%) y a los abdominales (16%). Por lo demás la opción de la monoterapia sigue siendo la dominante en todos los tumores, si bien en el tercio inferior obtiene el máximo llegando al 71%, mientras que en el tercio medio no sobrepasa el 60% y en el superior el 50%.

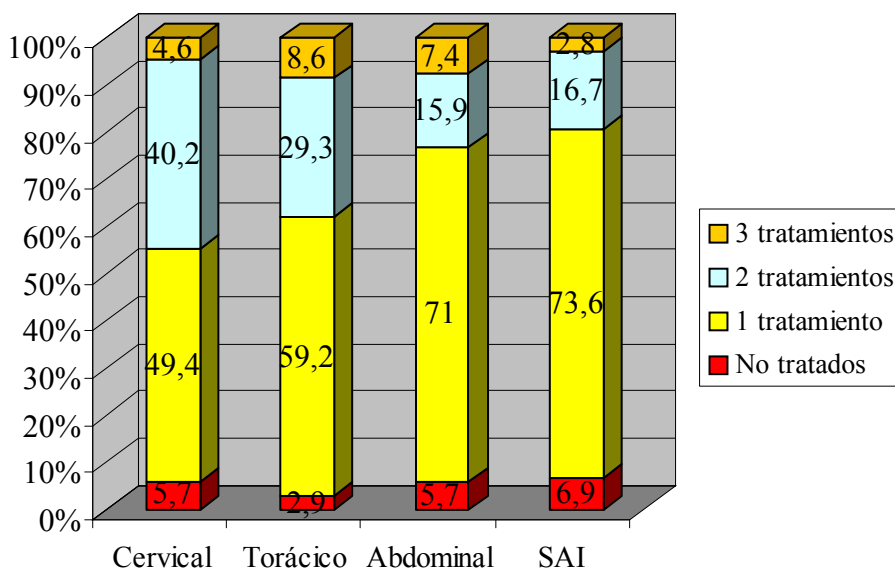


Gráfico 32. Distribución en porcentaje de n° de tratamientos por localización (tercios).

Los tumores torácicos fueron los que en menos ocasiones se quedaron sin tratar (2,9%), aunque los de los otros dos tercios se quedaron muy próximos con la misma representación (5,7%). Estas diferencias son estadísticamente significativas. Gráfico 32.

12.2.2 Secuencia de tratamientos. Actitud terapéutica

Los tratamientos empleados fueron mayoritariamente cirugía (Círg) sola (25,7%), y paliativos (25,1%). La radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) representaron el 6% y el 8% respectivamente del total de las terapias aplicadas. El resto de posibilidades terapéuticas no superan el 5% salvo alguna combinación como QT más RT con casi un 7%, o RT seguida de QT con poco más del 5%. Tabla XXIII.

Secuencia terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	40	5,5
Cirugía (Círg)	186	25,7
Radioterapia (RT)	44	6,1
Quimioterapia (QT)	58	8,0
Paliativos	182	25,1
Otras terapias	9	1,2
Desconocido	4	0,6
Círg + Círg	2	0,3
Círg + RT	17	2,3
Círg + QT	30	4,1
Círg + Paliativos	10	1,4
Círg + Otras terapias	1	0,1
RT + Círg	1	0,1
RT + QT	39	5,4
RT + Paliativos	4	0,6
QT + Círg	2	0,3
QT + RT	50	6,9
QT + Paliativos	4	0,6
Paliativos + QT	2	0,3
Círg + RT+ QT	4	0,6
Círg + QT + RT	4	0,6
Círg + QT + Paliativos	1	0,1
RT + Círg + QT	1	0,1
RT + QT + Círg	1	0,1
RT + QT + RT	1	0,1
RT + QT + Paliativos	2	0,3
QT + Círg + RT	1	0,1
QT + RT + Círg	21	2,9
QT + RT + Paliativos	1	0,1
QT + RT + Otras terapias	2	0,3
QT + QT + QT	1	0,1
Total	725	100,0

Tabla XXIII. Secuencia terapéutica.

Los pacientes sin tratamiento son el 5,5% del total de la población. Para el resto hay muchas opciones que se aplicaron individualmente una vez valorado cada caso. Todas estas posibilidades se han agrupado de una manera lógica en los tratamientos más frecuentes, como se indica en sujetos y resultados, para así poder realizar el análisis estadístico.

El resultado final es lo que hemos llamado actitud terapéutica que se recoge en la Tabla XXIV. De aquí destacar que esas múltiples combinaciones terapéuticas se han agrupado en una sola categoría denominada tratamientos combinados, que así en conjunto representa casi el 20% del total, y se convierte así en la tercera opción terapéutica adoptada en números totales.

Actitud terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	40	5,5
Cirugía (Cirr)	186	25,7
Radioterapia (RT)	44	6,1
Quimioterapia (QT)	58	8,0
Paliativos	182	25,1
Tratamientos combinados	140	19,3
Resto	75	10,3
Total	725	100,0

Tabla XXIV. Actitud terapéutica.

El impacto que las distintas terapias tienen en la supervivencia será analizado posteriormente.

Si se desglosa la secuencia terapéutica por pasos (Tabla XXV), se observa que:

- El tratamiento de primera elección más frecuente sigue siendo la cirugía exclusivamente, en el 35,2% de los pacientes (255), seguido de los paliativos de nuevo, que se aplicó en los 182 pacientes ya señalados anteriormente (25,1%), mientras que las categorías de QT y RT son la siguientes en frecuencia con un 20% y un 13% respectivamente. En esta primera aproximación el porcentaje de pacientes no tratados es el ya conocido (5,5%).

- Cuando se precisó un segundo tratamiento (28,4% del total de casos), las proporciones ahora varían, pues la RT y la QT se erigen como las más utilizadas en un 13% y un 11% respectivamente, cayendo la cirugía a la última posición (1%), incluso por detrás de los paliativos que se aplicaron en casi el 3% de los pacientes como segundo tratamiento.

- Un tercer tratamiento se aplicó sólo al 5,7% de los pacientes, y aquí la cirugía volvió a ser la dominante con un 3%, seguida de lejos por RT y QT (0,8% cada una) y los paliativos (0,7%).

- Tan sólo en un caso se aplicó un cuarto tratamiento que consistió en QT.

	Primer tratamiento		Segundo tratamiento		Tercer tratamiento		Cuarto tratamiento	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	40	5,5	519	71,6	683	94,3	724	99,9
Cirugía	255	35,2	7	1,0	22	3,0	0	0
Radioterapia	93	12,8	95	13,1	6	0,8	0	0
Quimioterapia	140	19,3	82	11,3	6	0,8	1	0,1
Paliativos	182	25,1	21	2,9	5	0,7	0	0
Otras terapias	11	1,5	1	0,1	2	0,3	0	0
Desconocido	4	0,6	0	0	1	0,1	0	0
Total	725	100	725	100	725	100	725	100

Tabla XXV. Desglose de la secuencia terapéutica.

12.2.2.1 Distribución de los tratamientos por sexos

En los hombres el tratamiento más frecuentemente utilizado fue la cirugía (26%) seguido muy de cerca de los paliativos (23%) y también de los tratamientos combinados (20%). En las mujeres sin embargo, la opción más elegida fue los paliativos casi en un 40%, porcentaje que dobla al de la siguiente opción que fue la cirugía (20%). En las damas los tratamientos combinados no superaron el 15%. Estas diferencias son estadísticamente significativas si bien con $p=0,029$. Gráfico 33.

12.2.2.2 Distribución de los tratamientos por edad

En los pacientes menores de 65 años la opción terapéutica más elegida fue la cirugía (26,5%) seguida de los tratamientos combinados (24%) y de los paliativos (18%). Esta distribución varía en los mayores de 65 años donde la primera posibilidad terapéutica fueron los paliativos (33%) seguidos de la cirugía (25%) y los tratamientos combinados (14%). Es de destacar que el grupo de no tratados en los mayores de esa edad fue muy superior (8,4%) al de los no tratados en los más jóvenes (2,9%). Estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Gráfico 34.

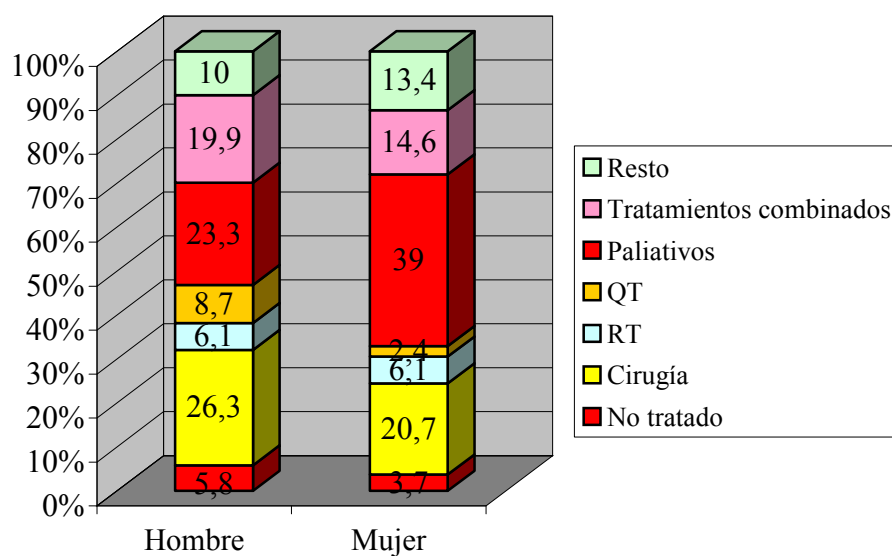


Gráfico 33. Distribución en porcentaje de los tratamientos por sexos.

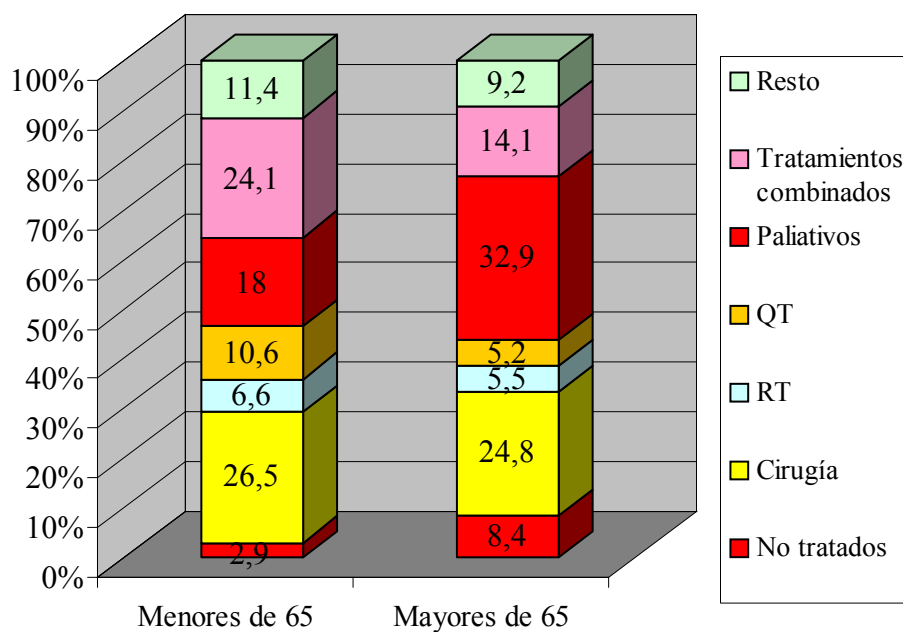


Gráfico 34. Distribución en porcentaje de los tratamientos en menores y mayores de 65 años.

12.2.2.3 Distribución de los tratamientos según el tipo histológico.

Para el CCE la modalidad terapéutica más empleada fue los tratamientos combinados (24%), seguida muy de cerca por los paliativos (22%) y la cirugía (20%).

En el AC destaca que la opción quirúrgica (la más frecuente) tiene aquí el doble (40%) de representación que para los CCE. La segunda opción terapéutica para los AC fueron los paliativos (30%) seguidos de los tratamientos combinados en aproximadamente un 10%. Mientras la QT tiene un uso en porcentaje similar en AC y CCE (7,4% y 7,6% respectivamente), la RT no se aplica más que en el 3,4% de los AC, lo que representa la mitad de su utilización en los CCE.

Para el grupo de “Otros tumores”, los paliativos fue la opción dominante (31%) frente a la cirugía (23%) y los tratamientos combinados (17%). En cuanto a los pacientes a los que se decidió no tratar suponen el 6% de las posibilidades terapéuticas de los CCE, lo cual casi es el doble de las mismas en los AC (3,4%), y algo menos de éstas para el grupo “Otros” (7%). Estas diferencias se presentan como estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 35.

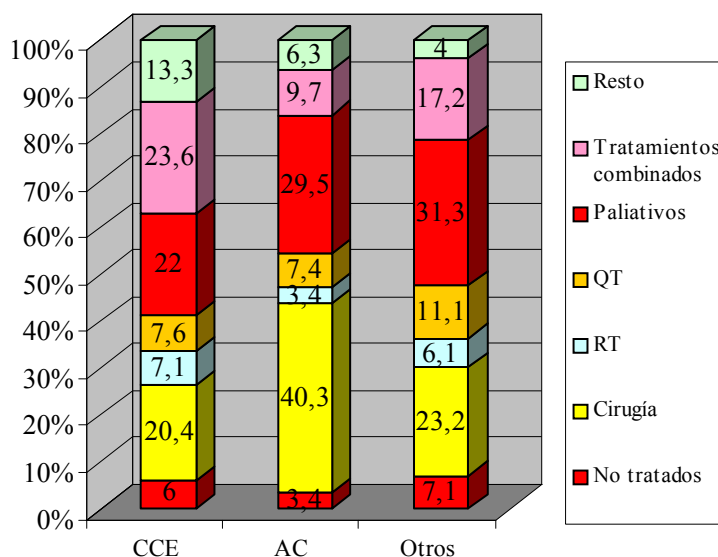


Gráfico 35. Distribución en porcentaje de los tratamientos según el tipo histológico.

12.2.2.4 Distribución de los tratamientos según la extensión tumoral

Para los tumores localizados la cirugía fue la opción terapéutica elegida (33%) seguida de los tratamientos combinados (24%) y de los paliativos (13%).

Si el tumor se extiende a nivel regional la primera elección sigue siendo la cirugía (30%) seguida ahora de los paliativos y tratamientos combinados con la misma representación (21%). Para aquellos tumores diseminados la primera opción fueron los paliativos (45%), seguida de lejos por la QT (15%), tratamientos combinados (12%) y la cirugía (10%). Llama la atención que para este tipo de tumores en un estadio avanzado la posibilidad de no tratar sólo se aplique en un 4%, porcentaje muy similar a la extensión regional y menor al de la misma opción para los tumores localizados (7,6%). Estas diferencias se presentan como estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Gráfico 36.

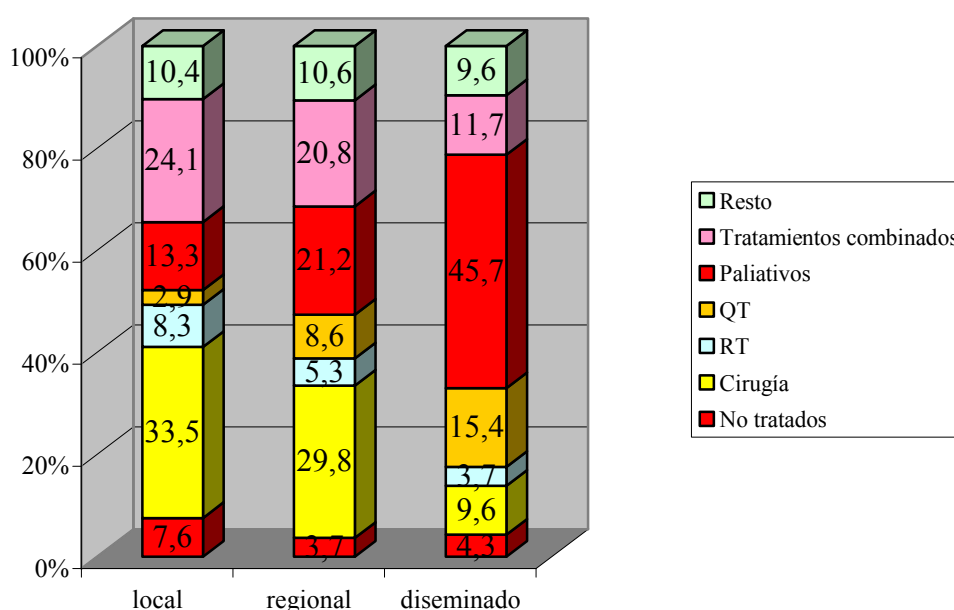


Gráfico 36. Distribución de los tratamientos en cada estadio tumoral.

Es de destacar que los dos CCE in situ están recogidos como no tratados mientras que a los dos AC in situ se les aplicó cirugía.

12.2.2.5 Distribución de los tratamientos según localización

Para los tumores que asientan en el tercio cervical la primera opción fue la de los tratamientos combinados (35%), seguida de la cirugía (20%), paliativos y QT (11% y 10% respectivamente).

Para los tumores torácicos también fueron las combinaciones terapéuticas las más usadas (27%) seguidas ahora muy de cerca por la cirugía (22%) y los paliativos (21%).

Por último para los que asientan en el tercio distal o abdominal del esófago la cirugía fue la más seleccionada (34%) seguida de los paliativos (25%) y a mayor distancia de los tratamientos combinados (15%).

La opción de no tratar tiene una representación similar para los tumores cervicales y abdominales (5,7%), sin embargo para los torácicos fue la opción menos elegida con diferencia (2,9%). Todos estas diferencias tienen significación estadística ($p < 0,0001$). Gráfico 37.

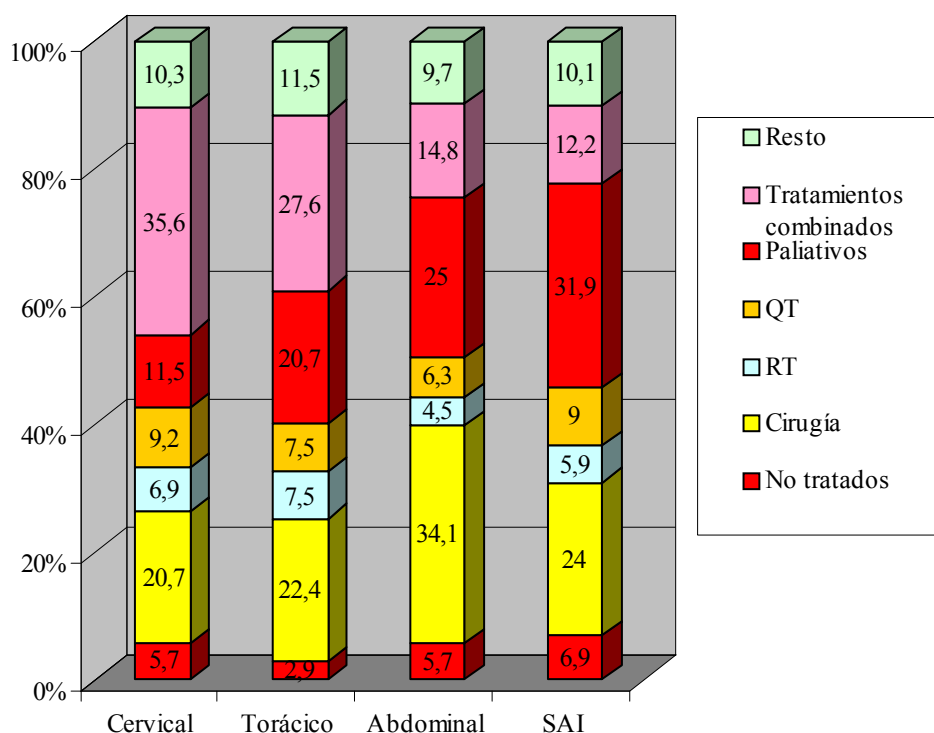


Gráfico 37. Distribución de los tratamientos en cada localización por tercios.

12.2.3 Retraso en el comienzo del tratamiento.

El 50,34% de los pacientes comenzaron su tratamiento dentro de los primeros 40 días tras ser diagnosticados. De hecho el 39,1% habían sido tratados en el primer mes desde su diagnóstico. Esos porcentajes se elevan a 71,6% (60 días de retraso) y a 84,5% (90 días). Sólo el 9% de los pacientes esperaron el comienzo del tratamiento más de cuatro meses.

Dado que la mitad de los pacientes han sido tratados en los primeros 40 días y en la Comunidad de Madrid existe el compromiso político que no haya más de 30 días desde el diagnóstico al tratamiento, decidimos usar ese punto de

corte (40 días de retraso) dando 10 días más de margen de confianza al mes fijado por el gobierno regional, y así este retraso en el tratamiento se relaciona con el resto de variables a través de la variable “demora mayor o menor de 40 días” como se explica en sujetos y métodos.

12.2.3.1 Retraso en el tratamiento y sexo

Si bien en el caso de los hombres el reparto de pacientes de cara al tratamiento antes y después de esos 40 días fue equitativo (52% vs. 48%), no sucede lo mismo con las mujeres, pues el 65% de estas fueron tratadas antes de esos días frente al 35% que lo hicieron después. Estas diferencias son estadísticamente significativas, aunque con una $p=0,019$. Gráfico 38.

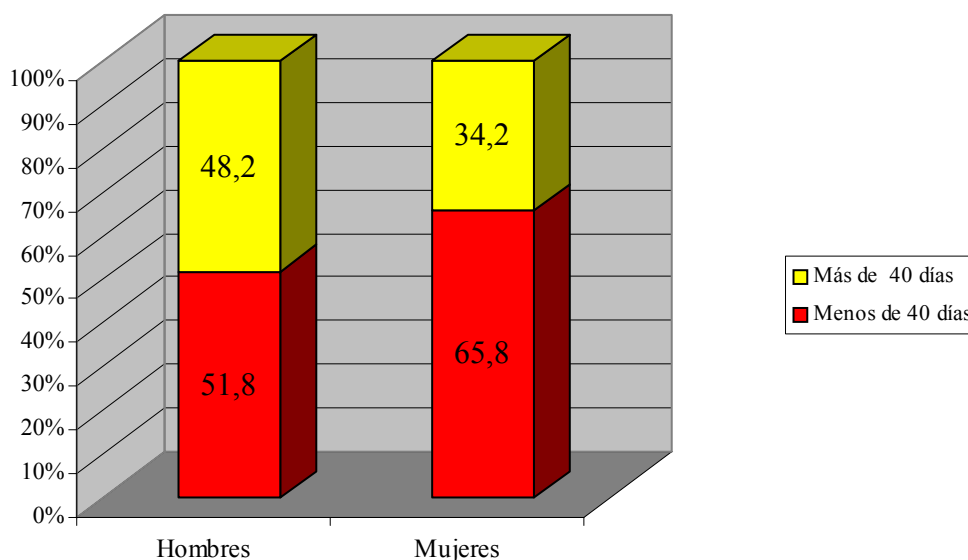


Gráfico 38. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento en cada sexo.

12.2.3.2 Retraso en el tratamiento y edad

El porcentaje de menores de 65 años tratados antes y el de los tratados después de 40 días del diagnóstico fue casi idéntico (50%), sin embargo en el caso de los mayores de 65 años a cerca del 60% se le aplicó un tratamiento antes de ese límite y al 40% después, siendo estas diferencias estadísticamente significativas aunque con una $p=0,021$. Gráfico 39.

12.2.3.3 Retraso en el tratamiento y extensión tumoral

Dentro de los primeros 40 días tras el diagnóstico hay una distribución homogénea de los pacientes entre los tres grandes grupos de extensión tumoral

(ya no se consideran los “in situ” para este análisis como se indicó previamente) con porcentajes de 35,6%; 33,3% y 31,1% para los tumores localizados, regionales o diseminados respectivamente. Sin embargo para aquellos pacientes que sufrieron una demora superior a los 40 días los porcentajes para los mismos grupos son de 41,3%; 36,8% y 21,9% respectivamente.

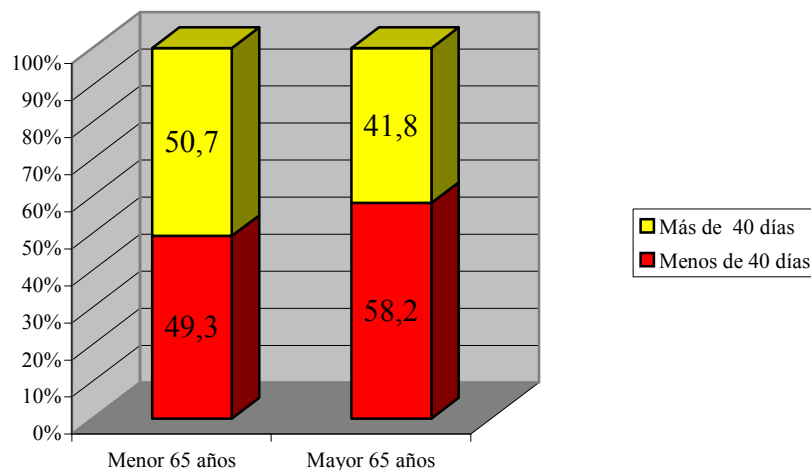


Gráfico 39. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento según la edad.

De otra manera tanto los tumores localizados como los regionales se distribuyen en esos dos grupos (demora menor o mayor de 40 días) prácticamente de forma equitativa al 50% para cada uno. Sin embargo en el conjunto de los diseminados se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,026$) entre ambos grupos pues el 61,7% se trató antes de los 40 días y el 38,3% después. Gráfico 40.

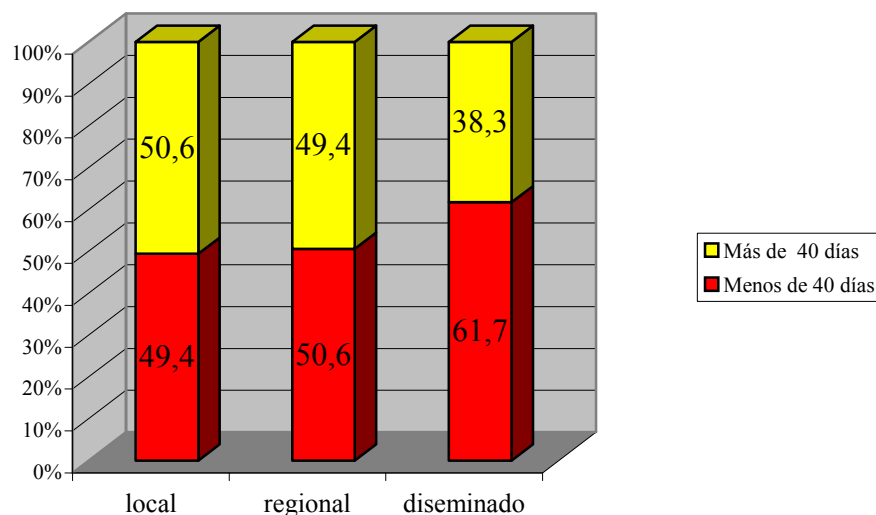


Gráfico 40. Distribución en porcentajes del retraso del tratamiento en cada extensión.

12.2.3.4 Retraso en el tratamiento e histologías agrupadas

La relación entre los diferentes tipos de tumores y el retraso en el tratamiento más de 40 días no fue estadísticamente significativa ($p=0,095$). Para el CCE y el grupo “Otros” la distribución es casi idéntica al 50% para ambos tipos de tumores. Sin embargo para el AC el 60% de los casos se trató antes de esos 40 días y el 40% después. Gráfico 41.

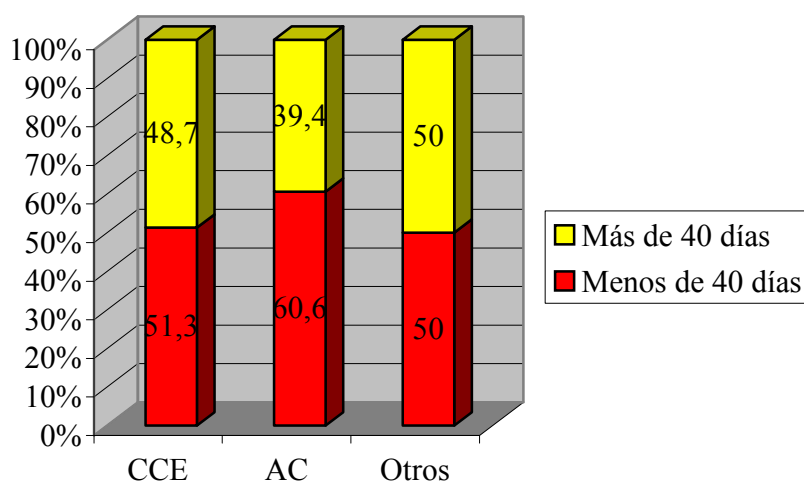


Gráfico 41. Distribución en porcentaje del retraso del tratamiento según histologías agrupadas.

12.2.3.5 Retraso en el tratamiento y localización

En los tres tercios posibles la distribución del retraso en el tratamiento fue similar y casi al 50% en los dos grupos (retraso en más o en menos de 40 días), razón por la cual no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,108$). Gráfico 42.

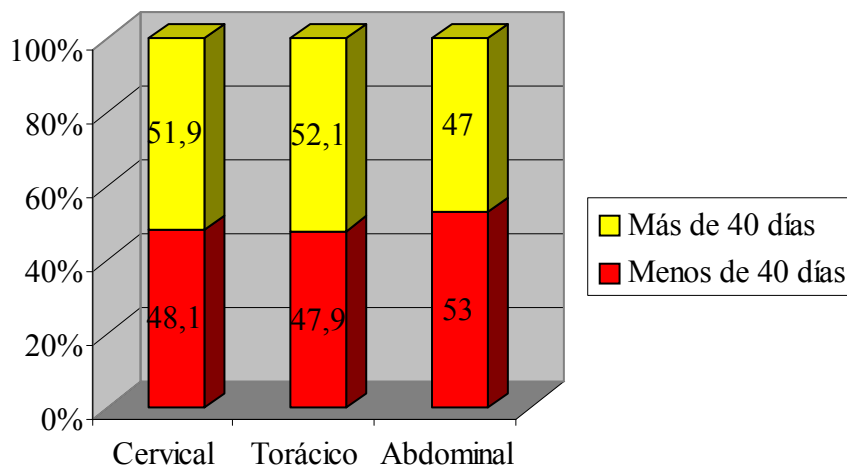


Gráfico 42. Distribución en porcentaje del retraso del tratamiento según localización (tercios).

12.2.3.6 Retraso en el tratamiento y tipo de tratamiento

En cuanto a la relación entre el tipo de tratamiento y el retraso en su comienzo, se observa que el porcentaje de pacientes operados antes de los 40 días está próximo al 60%, de la misma manera que los paliativos se han aplicado en ese plazo en casi el 70% de los casos. Por otro lado tanto la RT (65%) como los tratamientos combinados (60%) se han realizado mayoritariamente a partir de los 40 días desde el diagnóstico. La QT sin embargo, tiene una distribución más equitativa pues en el 45% de los casos se realizó antes de esos 40 días y en el 55% después. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Gráfico 43.

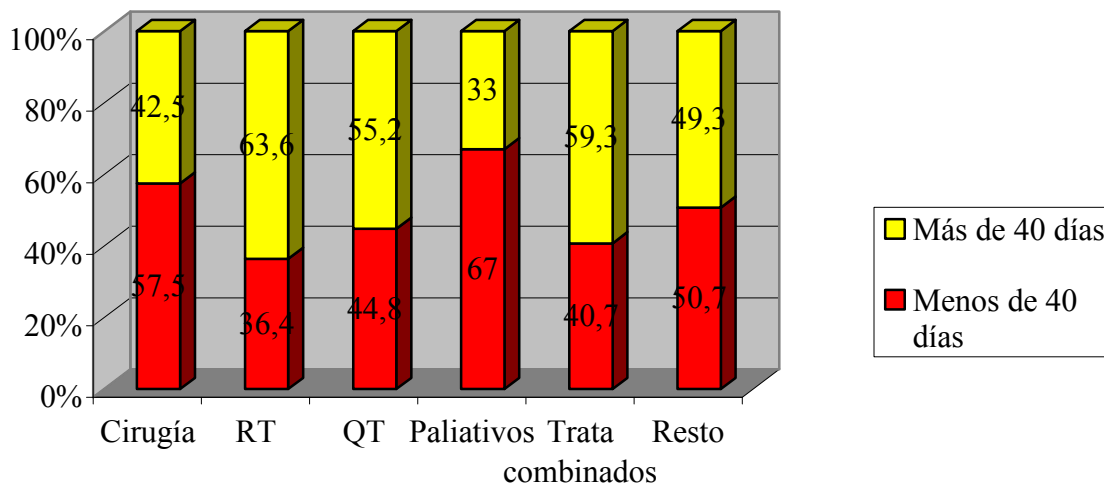


Gráfico 43. Distribución del porcentaje del retraso en el tratamiento para cada tipo de tratamiento.

12.2.4 Revisiones

Los pacientes fueron revisados anualmente.

12.2.5 Recurrencias

De los 725 casos notificados de cáncer de esófago, se registraron recurrencias en 45 pacientes (6,2%). Tabla XXVI.

	Frecuencia	Porcentaje
Al menos una recurrencia	45	6,2
No recurrencia	680	93,8
Total	725	100,0

Tabla XXVI. Distribución y porcentaje de recurrencias.

12.2.5.1 Recurrencias por sexos

No se observan diferencias significativas en la presencia de recurrencias entre hombres y mujeres.

12.2.5.2 Recurrencias por grupos de edad

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad, tanto agrupada en quinquenios o decenios, como en los mayores o menores de 65 años.

12.2.5.3 Recurrencias por histologías

La presencia de recurrencias fue mayor en los CCE representando más del doble de las recurrencias en los AC, no siendo tampoco estas diferencias estadísticamente significativas. Tabla XXVII.

Histología	Recurre Sí	Porcentaje	Recurre No	Porcentaje	Total	Porcentaje
CCE	28	62,2	422	62,1	450	62,1
AC	12	26,7	164	24,1	176	24,3
Otros	5	11,1	94	13,8	94	13,6
Total	45	6,2	680	93,8	725	100

Tabla XXVII. Distribución de frecuencias y porcentajes de histologías por presencia o no de recurrencia.

12.2.5.4 Recurrencias por localización (Tercios)

Los tercios torácico y abdominal son los que recogen el mayor número de recurrencias (31% y 27% respectivamente). Aunque a nivel cervical sólo aparezcan el 6,7%, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. Tabla XXVIII.

	Recurre Sí	Porcentaje	Recurre No	Porcentaje	Total	Porcentaje
Cervical	3	6,7	84	12,4	87	12
Torácico	14	31,1	160	23,5	174	24
Abdominal	12	26,7	164	24,1	176	24,3
SAI	16	35,6	272	40	288	39,7
Total	45	6,2	680	93,8	725	100

Tabla XXVIII. Distribución de frecuencias y porcentajes de cada localización (tercios) por presencia o no de recurrencia.

12.2.5.5 Recurrencias y extensión del tumor

De todas las variables analizadas (exceptuando la actitud terapéutica), la extensión tumoral, a pesar de no presentar una asociación estadísticamente significativa con la recurrencia, es la única con una p de Pearson por debajo de 0,1 ($p=0,084$).

Si se elimina la categoría “*in situ*”, que no presenta casos de recurrencias, el grupo de tumores localizados es el que más casos registra con un 55% seguido de los regionales (31%), siendo las recurrencias en los diseminados sólo del 11%. Tabla XXIX.

	Recorre Sí	Porcentaje	Recorre No	Porcentaje	Total	Porcentaje
In situ	0	0	4	0,6	4	0,6
Localizado	25	55,6	253	37,2	278	38,3
Regional	14	31,1	231	34	245	33,8
Diseminado	5	11,1	183	26,9	188	25,9
Desconocido	1	2,2	9	1,3	10	1,4
Total	45	6,2	680	93,8	725	100

Tabla XXIX. Distribución de frecuencias y porcentajes por extensiones según la presencia o no de recurrencias.

12.2.5.6 Recurrencias y T.P.M

No hubo ninguna asociación significativa entre la presencia de recurrencias y de T.P.M.

12.2.5.7 Recurrencias y actitud terapéutica

Las diferencias encontradas entre las distintas secuencias terapéuticas en función de la presencia o no de recurrencias son estadísticamente significativas aunque con una $p=0,033$. Tabla XXX.

Tratamiento principal	Recorre Sí	Porcentaje	Recorre No	Porcentaje	Total	Porcentaje
No tratados	2	4,4	38	5,6	40	5,5
Cirugía	11	24,4	175	25,7	186	25,7
RT	2	4,4	42	6,2	44	6,1
QT	2	4,4	56	8,2	58	8
Paliativos	5	11,1	177	26	182	25,1
Tratamientos combinados	17	37,8	123	18,1	140	19,3
Resto	6	13,3	69	10,1	75	10,3
Total	45	6,2	680	93,8	725	100

Tabla XXX. Distribución de frecuencias y porcentajes de los tratamientos según la presencia o ausencia de recurrencias.

El porcentaje más alto de recurrencias acontece entre los pacientes a los que se les aplicaron tratamientos combinados (38%), seguidos del grupo de aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente (24%). El resto de posibilidades terapéuticas, salvo los paliativos (11%), presentan recurrencias en menos del 5% de los casos.

12.2.5.8 Recurrencias y retraso en el comienzo del tratamiento

Dado que hubo 2 pacientes con recurrencias a los que no se les aplicó ningún tipo de tratamiento, los 43 restantes que también tuvieron recurrencias, se distribuyen de una forma casi idéntica entre el grupo de los tratados antes de los 40 días desde el diagnóstico (49%) y el de los tratados después (51%). Tampoco se encuentran en este caso diferencias que estén próximas a la significación estadística. Tabla XXXI.

	Recorre Sí	Porcentaje	Recorre No	Porcentaje	Total	Porcentaje
Menos 40 días	21	48,8	344	53,8	365	53,4
Más 40 días	22	51,2	296	46,3	318	46,6
Total	43	6,3	640	93,7	683	100

Tabla XXXI. Distribución de frecuencias y porcentajes de cada tiempo de retraso en el comienzo del tratamiento según la presencia o ausencia de recurrencia.

12.3 CAUSA DE MUERTE

En primer lugar se hará una descripción de todas las causas de muerte, para a continuación relacionar esta variable con el resto de las analizadas hasta el momento, y poder así posteriormente realizar el estudio de supervivencia en el que se tendrá en cuenta (entre otras causas) la muerte debida a la progresión tumoral (Supervivencia específica).

De los 725 casos que integran la cohorte de nuestra población, hay 7 de los que no se dispone de información acerca de su status vital (vivo o muerto). De los 718 restantes se sabe que están vivos el 23,3% (169) en el momento de realizar este análisis. Por el contrario han fallecido el 75,7% de los casos (549), de los que el 69,1% es atribuible directamente a la progresión tumoral. Si a estas muertes se suman aquellas debidas a complicaciones clínicas (4,8%) se obtiene un porcentaje (73,9%) de exitus que se puede relacionar directa o indirectamente con el tumor objeto de estudio. Tabla XXXII.

Causa de muerte	Frecuencia	Porcentaje
vivo, no aplicable	169	23,3
progresión tumoral	501	69,1
complicaciones clínicas	35	4,8
no relacionada con tumor	13	1,8
sin información	7	1
Total	725	100,0

Tabla XXXII. Frecuencias y porcentajes de la causa de muerte.

12.3.1 Mortalidad

La tendencia de la mortalidad atribuible a la progresión tumoral a lo largo de los 17 años de seguimiento del estudio, es primero aumentar alarmantemente en el segundo sexenio, para luego disminuir bruscamente en el último. La causa de ese aumento de mortalidad y de esa disminución posterior es debida al funcionamiento intrínseco del SIDC y no se relaciona con el comportamiento del tumor.

Se observa, en una primera aproximación, un incremento importante en la supervivencia al final del segundo y, sobre todo, del tercer sexenio. Gráfico 44.

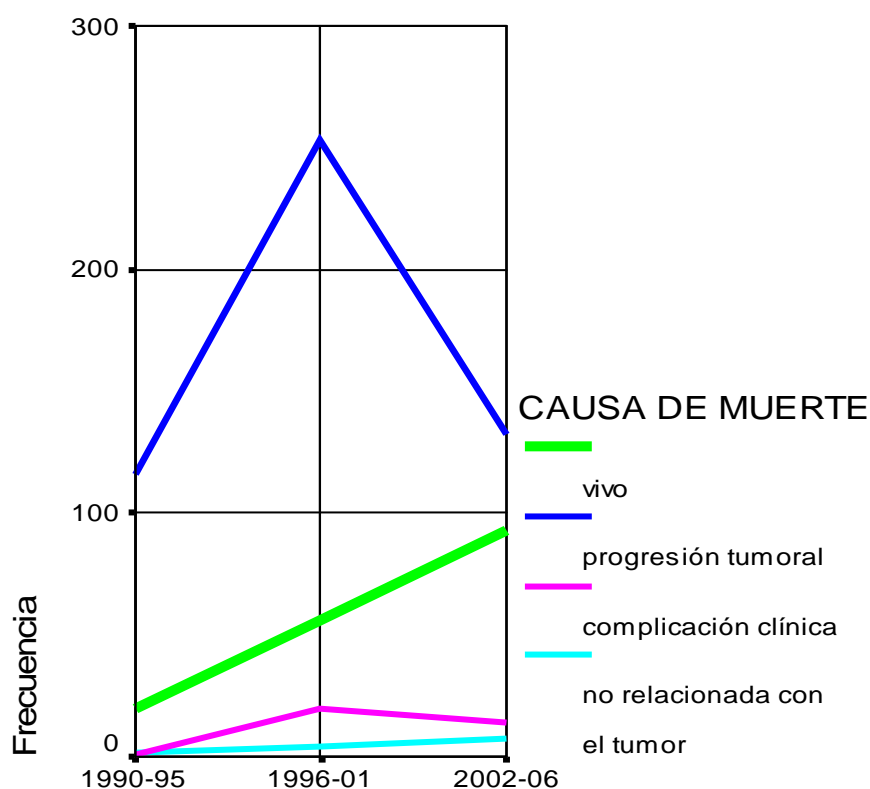


Gráfico 44. Evolución de la mortalidad en la población. Periodo 1990-2006.

12.3.2 Causa de muerte y sexo

Del total de fallecidos a causa del tumor (501) el 90% fueron hombres, constituyendo esta causa el 91,8% del total de exitus en hombres así como el 70,7% del total de la población masculina.

En el grupo de las mujeres la progresión tumoral fue la causa de muerte en el 62,5% de toda la población femenina, lo que supone el 86,2% del total de mujeres fallecidas. Tabla XXXIII.

Causa de muerte	hombre			mujer		
	Recuento	% causa	% sexo	Recuento	% causa	% sexo
vivo, no aplicable	147	87	23	22	13	27,5
progresión tumoral	451	90	70,7	50	10	62,5
complicaciones clínicas	30	85,7	4,7	5	14,3	6,3
no relacionada con tumor	10	76,9	1,6	3	23,1	3,8
Total	638	88,9	100	80	11,1	100

Tabla XXXIII. Frecuencias y porcentajes de causa de muerte por sexos.

12.3.3 Causa de muerte por edades

En cuanto a la edad, no se observa ninguna muerte antes de los 25 años, pero a partir de ese límite comienzan a aparecer primero casos individuales, para luego al llegar a la década de los 40 años hacerlo por decenas, y a partir de los 55 por centenas, siendo los decenios 55-65 y 65-74 los que presentan una mayor incidencia de exitus. En los mayores de 75 años vuelve a descender el número de muertes, para por encima de los 85 años volver a ser unidades el número de óbitos. Es de destacar que todos los tumores que aparecen en mayores de 90 años han fallecido en el momento de realizar el estudio. Tabla XXXIV.

Al realizar el análisis por quinquenios, la única información novedosa aportada con respecto a la anterior es que, la mortalidad debida a complicaciones clínicas comienza a partir de los 45 años con un caso en ese quinquenio, siendo máxima los exitus por esta causa en la década de los 60, posteriormente disminuye para luego repuntar con otro máximo al final de los 80 años.

Por otra parte, el número de muertes por causas no relacionadas con el tumor también se incrementa con la edad, concentrándose entre los 60 y los 90 años, si bien dada la escasa incidencia por esta causa son unidades en todos los grupos etarios analizados. Gráfico 45.

Tanto en el análisis realizado en cuanto a la mortalidad por quinquenios, como por decenios (SEER) y en mayores y menores de 65 años, no se ha encontrado diferencias con significación estadística, si bien en el caso de los quinquenios la “p” de Pearson está por debajo de 0,1 ($p=0,099$).

El 70% tanto de los mayores como el de los menores de 65 años, ha fallecido por causa tumoral en el momento del estudio. La única diferencia importante entre ambos grupos etarios es que la mortalidad por complicaciones clínicas y la no relacionada con el tumor, son casi el doble en los mayores de 65

que en los menores, razón por la cual de todos los casos que entran en el estudio con una edad superior a la marcada, sólo están vivos el 22% frente al 25% de los menores de esa edad. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. Gráfico 46.

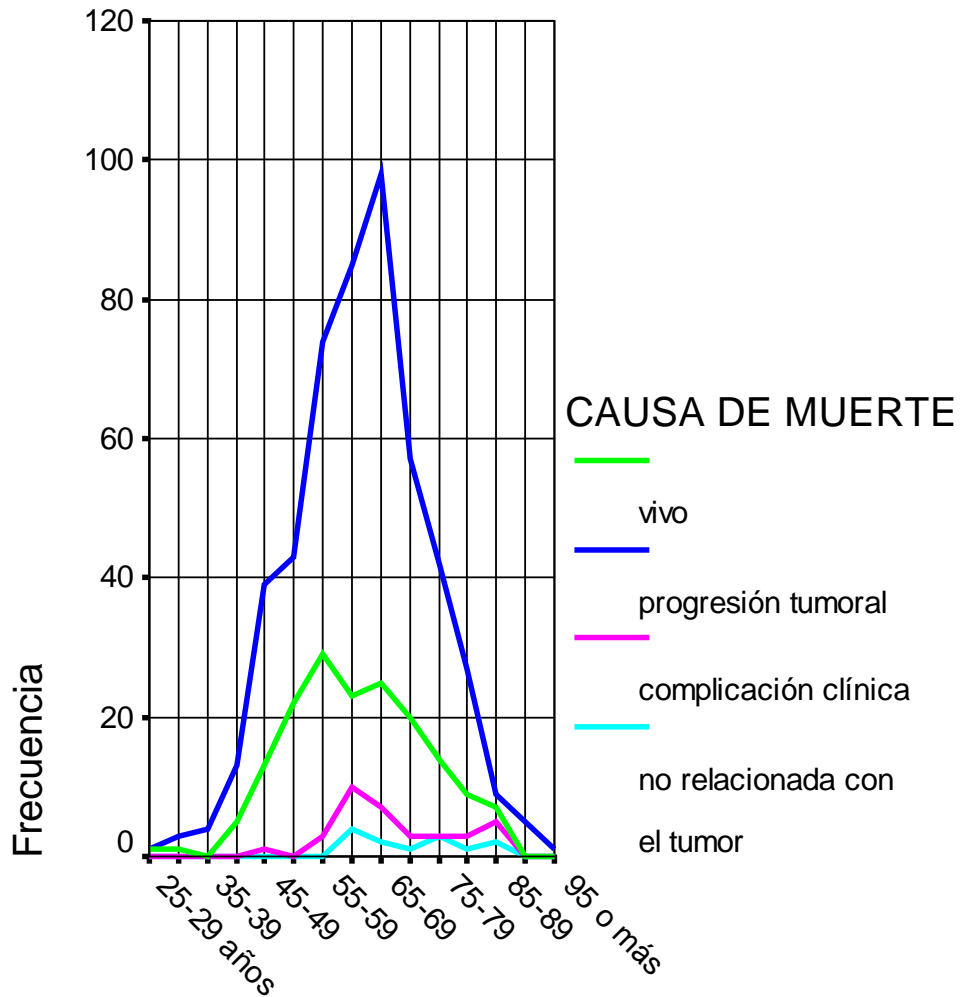


Gráfico 45. Distribución de las causas de muertes en quinquenios.

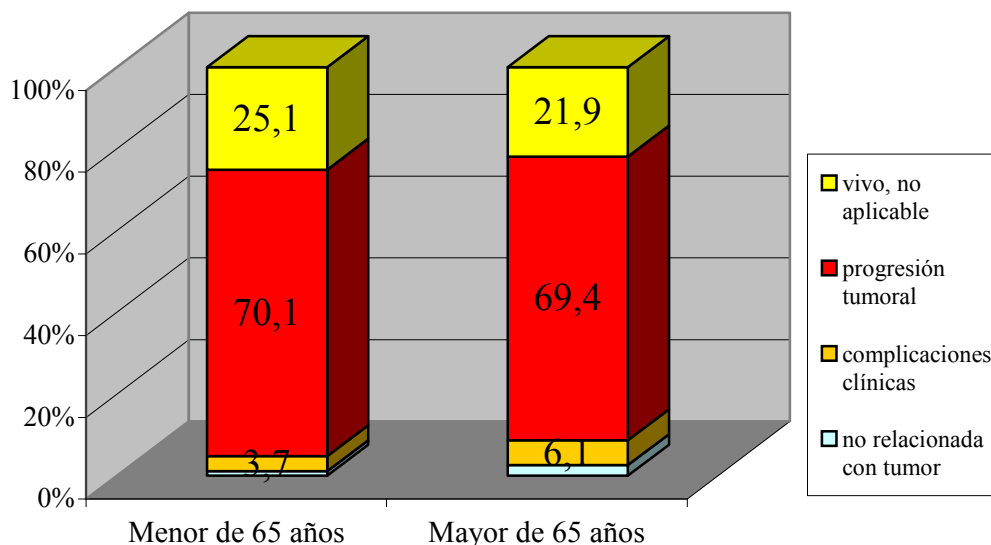


Gráfico 46. Distribución de las causas de muertes en mayores y menores de 65 años.

Como se observa en la Tabla XXXIV, la progresión tumoral en todos los decenios analizados es responsable de más del 90% de las muertes (en algunos casos como sucede en los decenios 25-34 y 35-44 del 100%), salvo en el último grupo que establece el SEER, en el que baja al 83% de causa de muerte, pues en este grupo etario las complicaciones clínicas causan el 11,1% de los óbitos.

Llama la atención que en los dos decenios (55-64 y 65-74) donde más muertes se producen, la progresión del tumor sigue siendo responsable de más del 90% de los exitus. En esos dos decenios señalados se concentran el 62,7% de todas las muertes y el tumor sigue siendo el principal causante. Tabla XXXIV.

Edad	Fallecidos								
	progresión tumor			Complicaciones clínicas			No relacionada con tumor		
	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa
25-34	4	100	0,8	0	0	0	0	0	0
35-44	17	100	3,3	0	0	0	0	0	0
45-54	82	98,8	16,4	1	1,2	2,9	0	0	0
55-64	159	90,3	31,8	13	7,4	37,1	4	2,3	30,8
65-74	155	92,3	30,9	10	5,9	28,6	3	1,8	23,1
75 o más años	84	83,2	16,8	11	10,9	31,4	6	5,9	46,1
Total	501	91,3	100	35	6,4	100	13	2,3	100

Tabla XXXIV. Distribución de número y porcentaje de fallecidos en decenios (SEER).

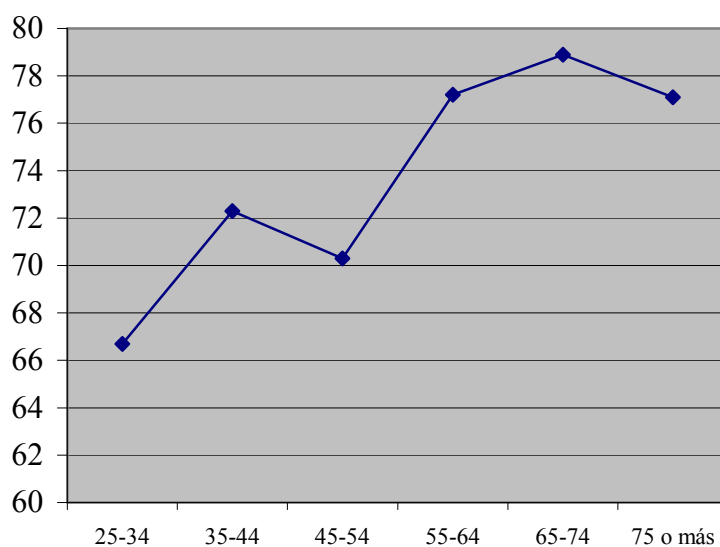


Gráfico 47. Tasa de mortalidad por cada 100 habitantes en función de la edad en decenios.

En el cáncer de esófago, a partir de los 35 años de edad, la tasa de mortalidad se sitúa por encima de 70 por cada 100 pacientes, para ya no bajar de esa cifra, y aproximarse a 80 en los dos decenios (55-64, 65-74) con mayor número de casos y de muertes. Gráfico 47.

12.3.4 Causa de muerte y extensión del tumor

En cuanto a la relación con la extensión tumoral, del total de pacientes fallecidos por la progresión del tumor, la distribución es homogénea pues el 35% eran tumores locales, 33% regionales y 31% diseminados. Los 2 CCE in situ fallecieron pero por otra causa no relacionada con el cáncer, mientras que los 2 AC in situ se encontraban con vida en el momento del estudio. Gráfico 48.

Por otro lado el 64% de los pacientes con tumores localizados habían fallecido por causas debidas al propio tumor, elevándose este porcentaje al 68% en los regionales y al 81% en los diseminados.

Las proporciones de muertes por complicaciones clínicas no varían excesivamente en los tres grupos de extensión, y en cuanto a las causas de muerte no relacionadas con el tumor, no se encuentra ningún caso en aquellos con extensión regional y tan sólo 1 en los diseminados. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 49.

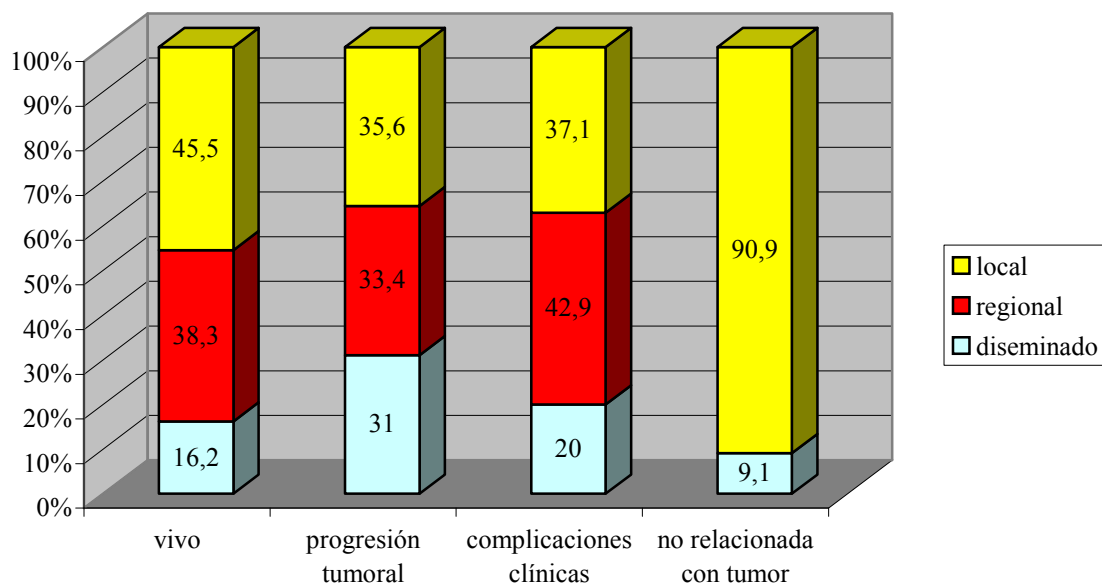


Gráfico 48. Distribución de porcentajes de cada estadio tumoral en cada causa de muerte.

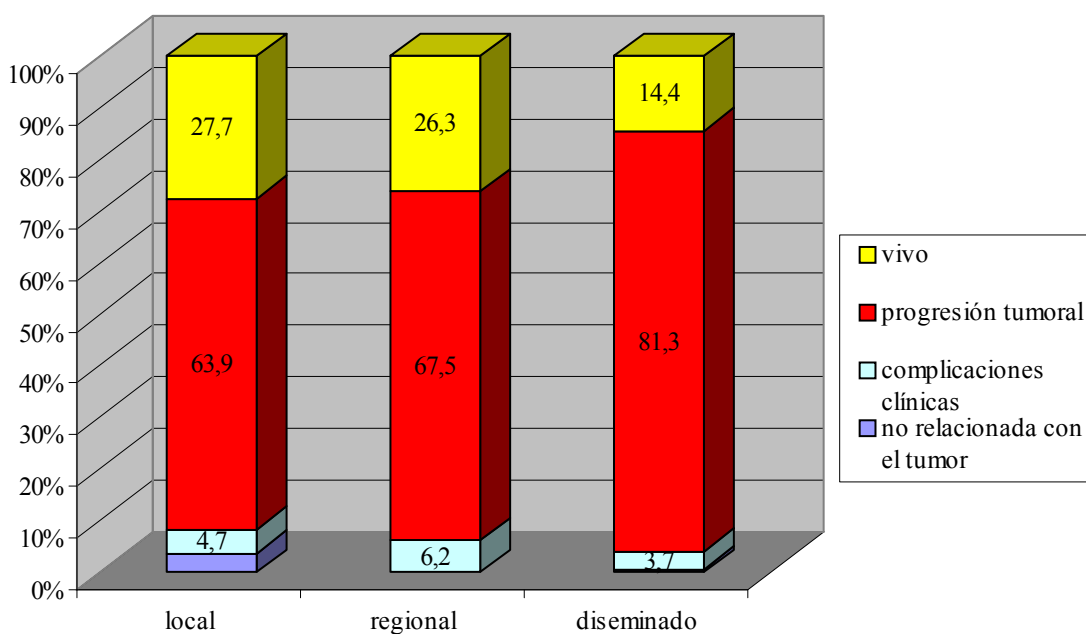


Gráfico 49. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada estadio tumoral.

12.3.5 Causa de muerte e histología del tumor

Según la histología, en el 65% de los pacientes que fallecen por progresión tumoral se diagnosticó CCE. Por otro lado, dentro del total de CCE, fallecieron un 73% por causas debidas al tumor. Gráfico 50 y Tabla XXXV.

Los AC representan el 22% de los exitus por progresión tumoral. Dentro de este grupo de tumores, el 63% murió a causa de la neoplasia. En el grupo de “Otros” que no representa más del 14% de los fallecidos por progresión tumoral, cerca del 70% falleció como consecuencia del cáncer.

Las complicaciones clínicas en los tres grandes grupos de tumores supusieron la causa de la muerte en porcentajes que varían del 4% (CCE) al 7% (Otros). Todas estas diferencias no son estadísticamente significativas, si bien con una $p=0,075$.

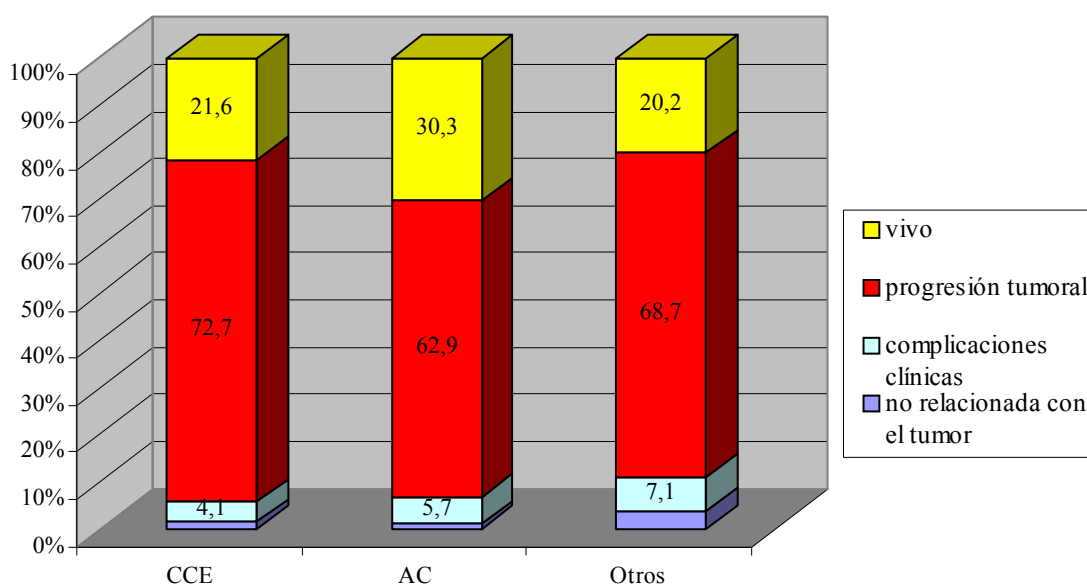


Gráfico 50. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada grupo histológico.

La progresión tumoral con respecto al total de fallecimientos supone en el caso de los CCE cerca de un 60%, de los AC un 20% y para el grupo Otros un 12%. Sin embargo, si lo que se analiza es la mortalidad relativa en cada grupo histológico, es decir las muertes atribuibles al propio tumor dentro de cada grupo histológico, tanto el CCE como el AC superan el 90%, mientras que el subgrupo “Otros” queda muy cerca de esa cifra. Tabla XXXVI.

causa de muerte	Tipo histológico			Total
	CCE	AC	Otros	
vivo, no aplicable	96	53	20	169
progresión tumoral	323	110	68	501
complicaciones clínicas	18	10	7	35
no relacionada con tumor	7	2	4	13
sin información	6	1	0	7
Total	450	176	99	725

Tabla XXXV. N° de pacientes por cada causa de muerte en función del tipo histológico.

Grupo Histológico	% de fallecidos por progresión tumoral	Mortalidad relativa al total de muertes en %	Mortalidad relativa en cada grupo histológico en %
CCE	64,5	58,8	92,8
AC	22	20	90,2
Otros	13,5	12,4	86

Tabla XXXVI. Comparación de la mortalidad por progresión tumoral, de la mortalidad relativa al total de fallecimientos y de la mortalidad en cada grupo histológico.

Nota: 1) Mortalidad relativa al total de muertes= muertes por progresión de ese tumor/total muertes
2) Mortalidad realtiva en cada grupo histológico= muertes por progresión de ese tumor/total muertes con ese tumor.

	Total pacientes	Total de muertes	Tasa por cada 100 pacientes	Porcentaje sobre el total de muertes
GRUPO DE EDAD EN QUINQUENIOS				
25-30	2	1	50	0,2
30-35	4	3	75	0,5
35-40	4	4	100	0,7
40-45	18	13	72,2	2,4
45-50	53	40	75,5	7,3
50-55	65	43	66,2	7,8
55-60	106	77	72,6	14,1
60-65	122	99	81,1	18,1
65-70	132	107	81,1	19,5
70-75	81	61	75,3	11,1
75-80	62	48	77,4	8,7
80-85	40	31	77,5	5,6
85-90	23	16	69,6	2,9
90-95	5	5	100	0,9
95 o más	1	1	100	0,2
GRUPOS DE EDAD EN DECENIOS				
25-34	6	4	66,7	0,7
35-44	22	17	72,3	3,1
45-54	118	83	70,3	15,1
55-64	228	176	77,2	32,1
65-74	213	168	78,9	30,6
75 o más	131	101	77,1	18,4
EXTENSIÓN TUMORAL				
In situ	4	2	50	0,3
Local	274	198	72,3	36,0
Regional	243	179	73,7	32,6
Diseminado	187	160	85,6	29,1
HISTOLOGIA TUMORAL				
CCE	444	348	78,4	63,4
AC	175	122	69,7	22,2
Otros	99	79	79,8	14,4

Tabla XXXVII. Resumen de variables estudiadas.

En la tabla XXXVII se muestran las tasas de mortalidad por cada 100 pacientes calculadas para las distintas variables estudiadas hasta el momento. Destacan tanto los tumores diseminados con una tasa superior a 85, como los CCE y el grupo denominado “Otros tumores” (donde se incluyen sarcomas y linfomas entre otras categorías histológicas) con tasas cercanas a 80 por cada 100 pacientes. Por otro lado, estas tasas tan elevadas se mantienen en los grupos más numerosos como el de los CCE o el de los tumores localizados.

12.3.6 Causa de muerte y localización del tumor

En todos los tercios, la causa de muerte más frecuente fue la progresión tumoral (con porcentajes próximos al 70%), aunque no se encuentra significación estadística. Si bien hay que aclarar que mientras a nivel torácico y abdominal al tumor se le considera responsable directo de cerca del 25% de los exitus por progresión tumoral, a nivel cervical este porcentaje no supera el 12%.

Gráfico 51.

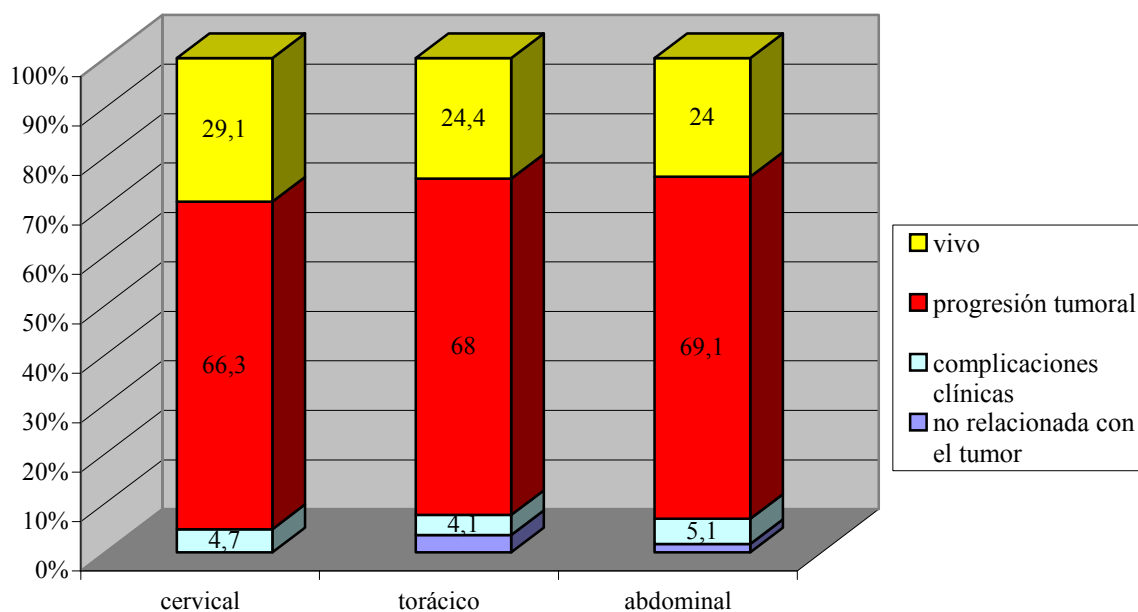


Gráfico 51. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada localización (tercios).

12.3.7 Causa de muerte y presencia de TPM

En cuanto a la relación con la presencia de tumores primarios múltiples, no hay significación estadística ($p=0,076$). En este caso la progresión tumoral también es la principal causa de muerte pues se la relaciona directamente con el

77,6% de los óbitos dentro de los TPM, y con el 69% de los fallecimientos en caso de no TPM. Gráfico 52.

Por otro lado, dentro de todas las muertes por progresión del tumor, tan sólo el 10,4% se produjeron en los TPM. También es de destacar que el porcentaje de personas vivas con TPM es menor (16,4%) que el de vivos con neoplasias no TPM (24,3%).

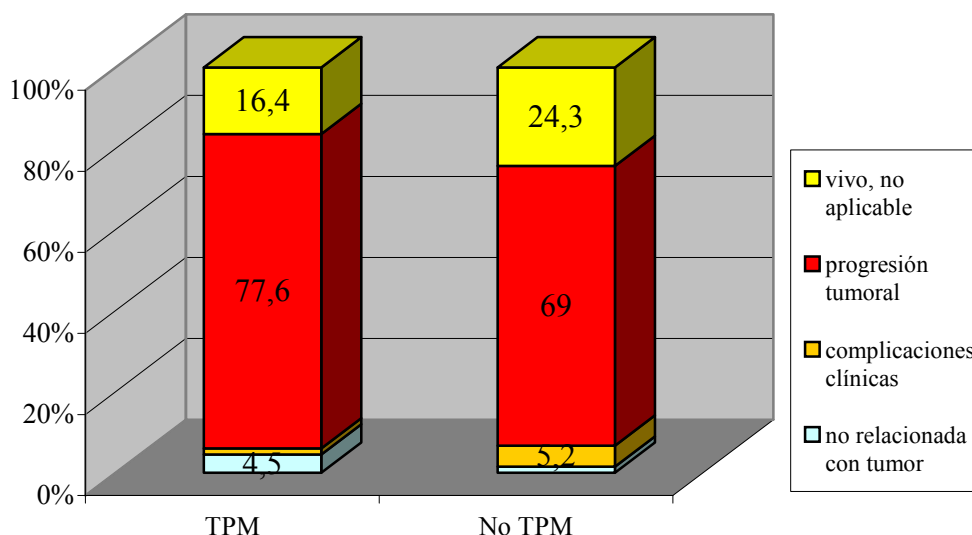


Gráfico 52. Distribución de porcentajes de causas de muerte en TPM y en no TPM.

12.3.8 Causa de muerte y actitud terapéutica

En relación a las distintas posibilidades terapéuticas, el 72,5% de los pacientes sin tratamiento fallecieron. Tabla XXXVIII.

	Total pacientes	Total de muertes	Tasa por cada 100 pacientes	Porcentaje sobre el total de muertes por cáncer	Porcentaje sobre el total de muertes
No tratados	40	29	72,5	5,8	5,3
Cirugía	185	125	67,6	24,9	22,8
Radioterapia	44	33	75,0	6,6	6,0
Quimioterapia	57	51	89,5	10,2	9,3
Paliativos	180	159	88,3	31,7	28,9
Tratamientos combinados	137	101	73,7	20,2	18,4
Resto	75	51	68,0	10,2	9,3

Tabla XXXVIII. Mortalidad según actitud terapéutica.

De los 185 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente, permanecen con vida tan sólo 60 (32,4%, el porcentaje mayor de vivos),

falleciendo por causas atribuibles directamente al tumor 111 (el 60% de este grupo). La cirugía tiene una tasa de mortalidad de 67,6 por cada 100 pacientes, representando los exitus tras esta terapia el 25% del total de muertes por cáncer de esófago y el 23% del total de muertes. Tabla XXXVIII.

Sin embargo es el grupo al que se le aplicó tratamiento paliativo el que representa casi el 30% de las muertes debidas a la progresión tumoral. De otra manera, de todos los pacientes a los que se les realizó medidas paliativas, el 80% murió por la progresión del cáncer. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 53.

En todas las demás posibilidades terapéuticas la progresión tumoral supuso el 70% o más de las muertes, elevándose hasta el 86% en el caso de haber aplicado quimioterapia. La excepción fue el grupo denominado “Resto de terapias” donde la progresión del cáncer supone un porcentaje de muertes similar al que supuso para aquellos pacientes no tratados (62,5%).

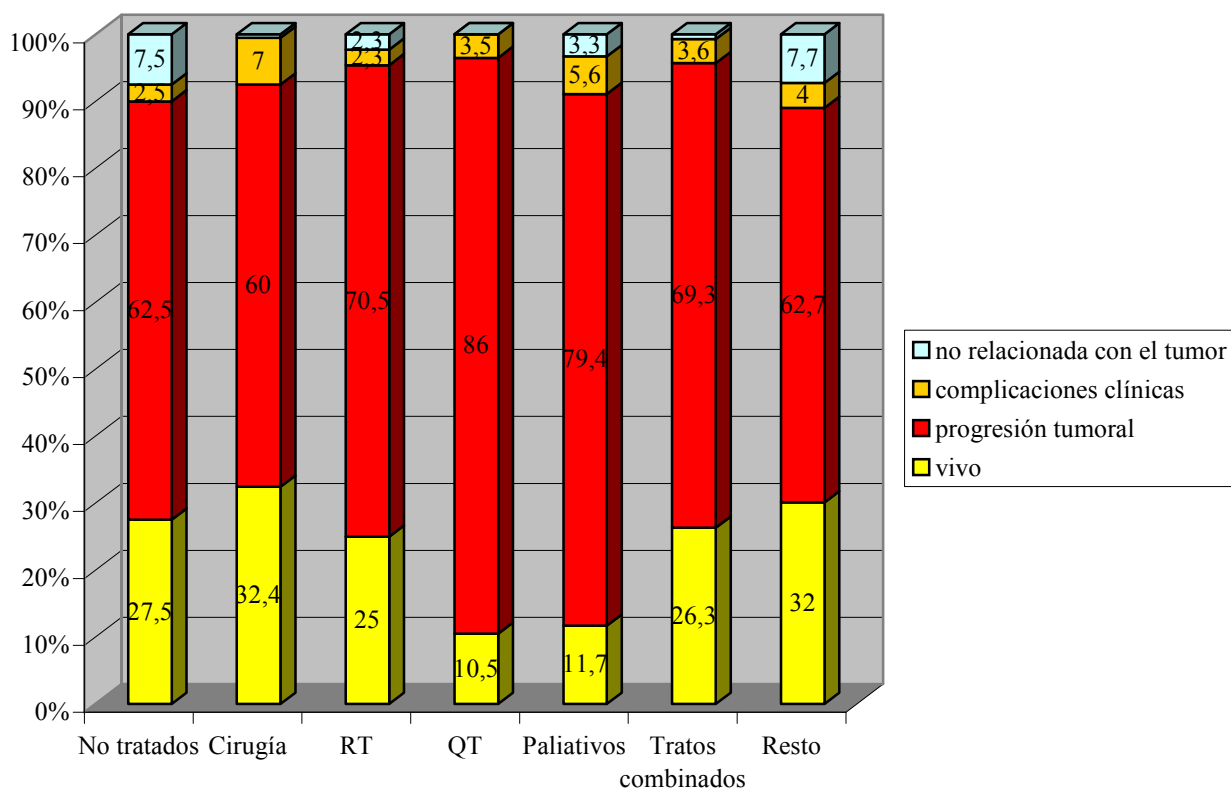


Gráfico 53. Distribución de causas de muerte en porcentaje en cada tratamiento principal.

12.3.9 Recurrencias y causa de muerte

El mayor número de casos con recurrencias acontece en el grupo de fallecidos por causa del tumor (73,3%). En el grupo de los que no presentan recurrencias este porcentaje baja al 70%, aunque sigue siendo el mayoritario. Las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Tabla XXXIX.

	Recurrencia Sí		Recurrencia No		Total	Porcentaje
	Recuento	Porcentaje fallecidos	Recuento	Porcentaje fallecidos		
Progresión tumor	33	97	468	90,9	501	91,3
Complicaciones clínicas	1	3	34	6,6	35	6,4
No relacionada con tumor	0	0	13	2,5	13	2,3
Total	34	100	515	100	549	100

Tabla XXXIX. Causa de muerte y presencia de recurrencia. Porcentaje y frecuencia.

12.3.10 Causa de muerte y retraso en el tratamiento

Aquellos pacientes que se trataron antes de 40 días desde el diagnóstico, tuvieron una mayor mortalidad tanto por la progresión tumoral (56%), como por las complicaciones clínicas (64%), como por aquellas causas no relacionadas con el tumor (60%), que los pacientes a los que se les aplicó alguna terapia a partir de esos 40 días.

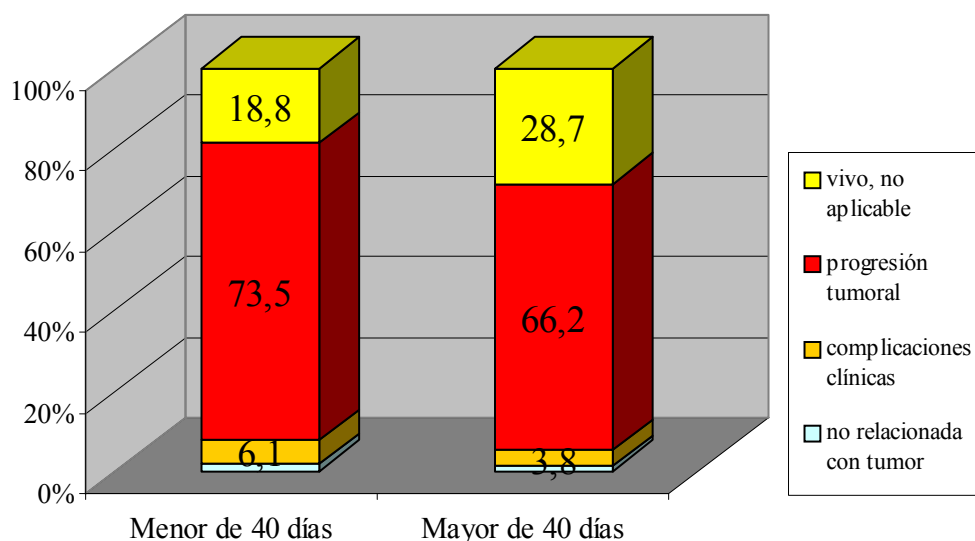


Gráfico 54. Distribución de causas de muerte en porcentaje según retraso en el tratamiento.

De hecho de los que tuvieron una demora en el tratamiento inferior a 40 días, el 73,5% murió por el tumor, frente al 66% de la misma causa con una demora superior a 40 días.

De otra manera, del total de pacientes tratados antes de 40 días, el 20% estaba vivo en el momento del estudio versus casi el 30% del grupo de los que se trataron después de esa fecha. La importancia de este hecho es que estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,017$). Gráfico 54.

12.4 MORTALIDAD PREMATURA

A los 30 días del primer tratamiento seguían con vida el 84% de nuestra población (608 pacientes), lo que implica que la mortalidad prematura (la acaecida en esos primeros 30 días) se eleva al 16% (117 exitus).

12.4.1 Mortalidad prematura y sexo

Tras el tratamiento fallecieron en el primer mes el 16% de los hombres y el 18% de las mujeres, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. Gráfico 55.

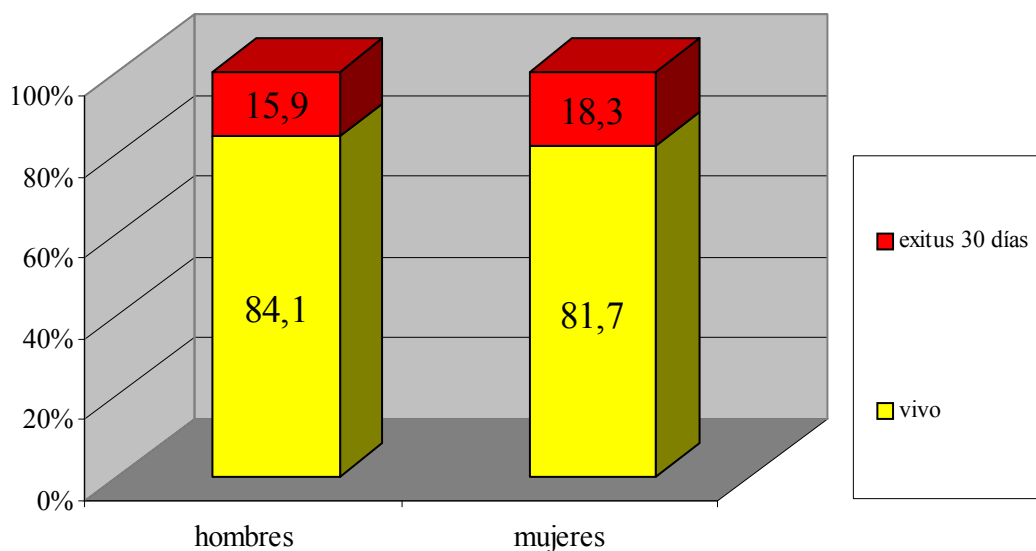


Gráfico 55. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según el sexo.

12.4.2 Mortalidad prematura y edad

En cuanto a la edad, el 12% de los menores de 65 años fallecieron en los 30 días tras tratamiento, frente al 20% de los mayores de esa edad que habían fallecido transcurrido ese tiempo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,002$). Gráfico 56.

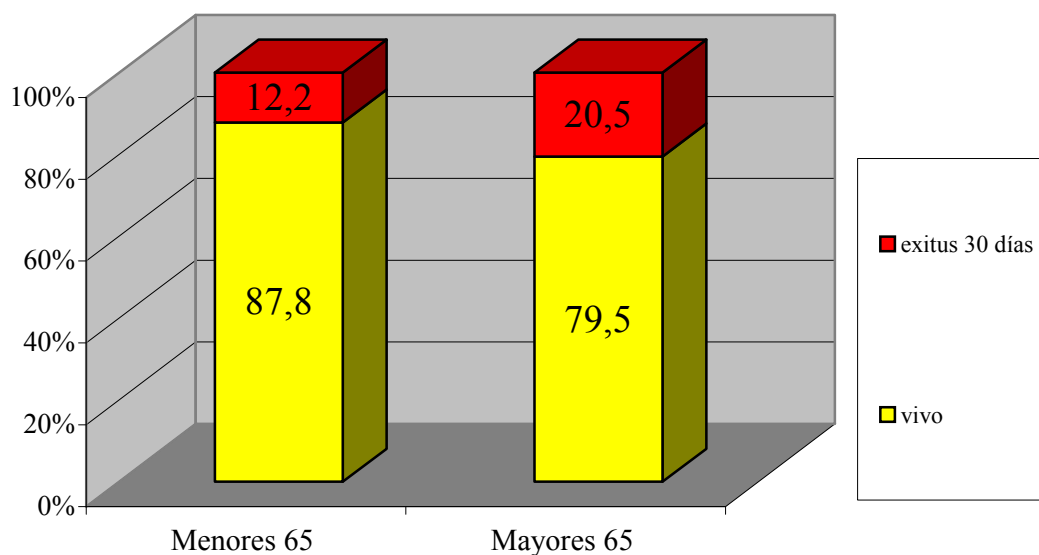


Gráfico 56. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la edad.

12.4.3 Mortalidad prematura y extensión

El 10% de los pacientes con tumores localizados fallecieron en el primer mes tras el tratamiento, frente al 15% de los regionales y 25% de los diseminados. Estas diferencias también son estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Gráfico 57.

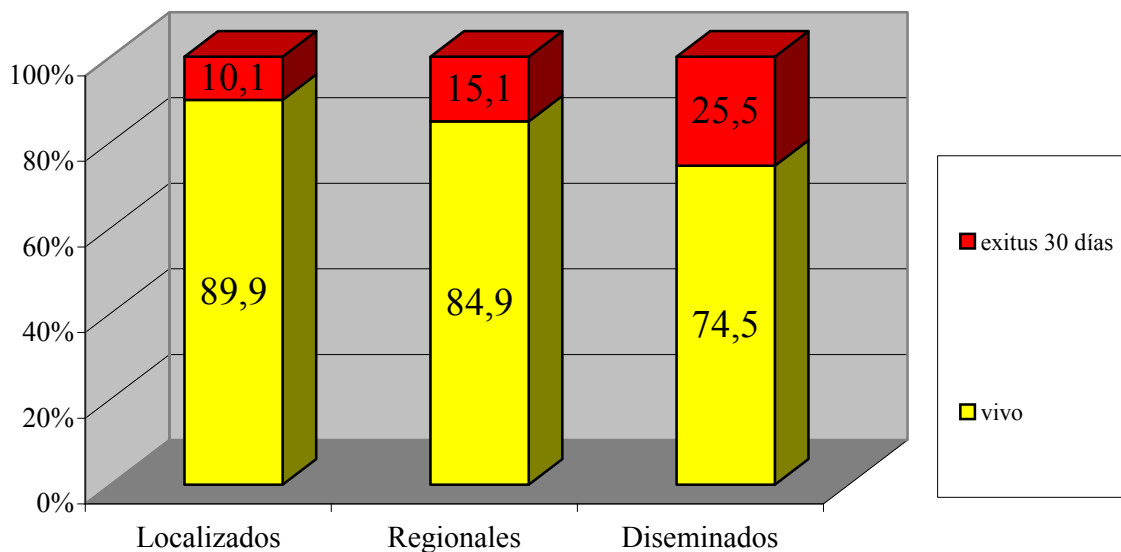


Gráfico 57. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la extensión del tumor.

12.4.4 Mortalidad prematura y localización

La mortalidad prematura (primer mes tras tratamiento) según la localización fue para los tercios cervical, torácico y abdominal del 8%, 12% y 13% respectivamente. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$) al compararse esta mortalidad con los fallecidos en el mismo periodo de tiempo dentro de la localización “SAI” que fue del 23%. Gráfico 58.

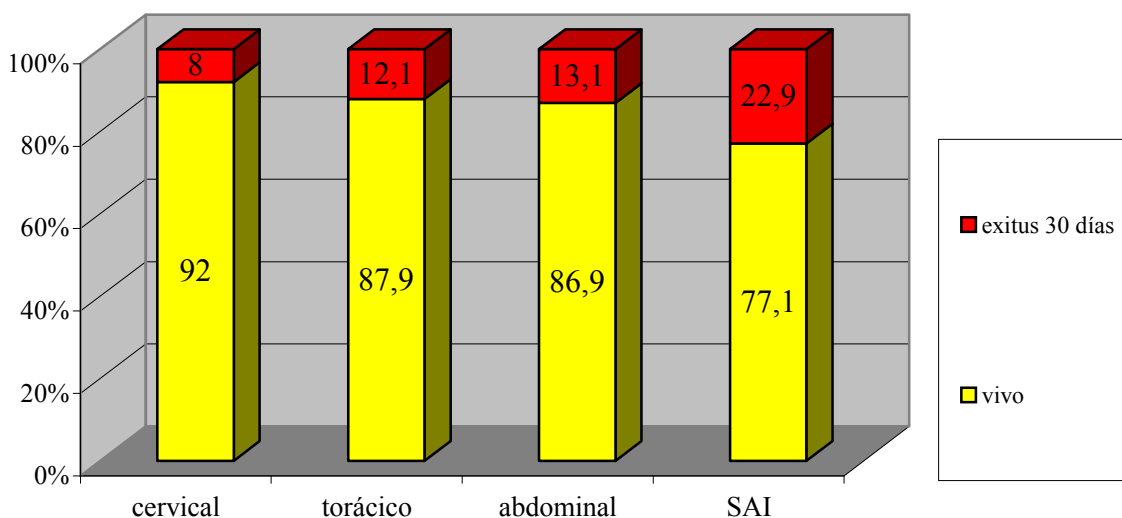


Gráfico 58. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la localización del tumor.

12.4.5 Mortalidad prematura según histología

El 14% de los CCE fallecieron antes de transcurridos 30 días desde el tratamiento, mientras que los exitus de AC en el mismo lapso de tiempo fueron el 17%. Para el otro gran grupo de tumores esofágicos (Otros) este porcentaje alcanzó el 23%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas aunque se encontró una $p=0,082$. Gráfico 59.

De otra manera, el 55% de los fallecidos en ese primer mes eran CCE, por el 25% que eran AC y el 20% del otro grupo, mientras en los supervivientes los porcentajes eran 63,5%, 24% y 12,5% para los mismos grupos histológicos respectivamente. Igualmente estas diferencias no son estadísticamente significativas.

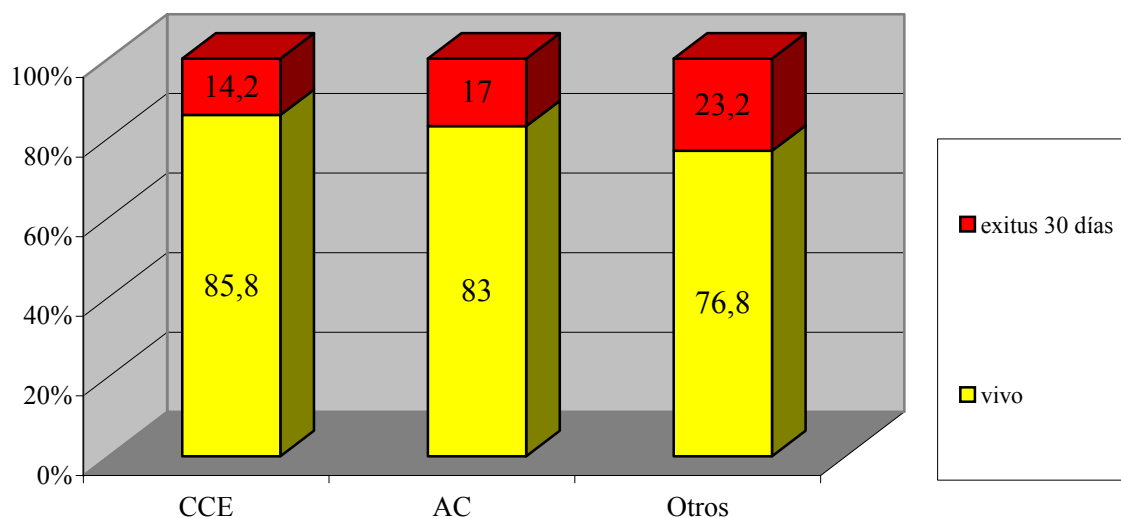


Gráfico 59. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según la histología.

12.4.6 Mortalidad prematura y TPM

En cuanto a la mortalidad prematura y los TPM no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, de tal manera que los fallecidos con TPM en esos 30 días tras tratamiento fueron el 10% frente al 16% de exitus en aquellos pacientes que no tenían TPM. Gráfico 60.

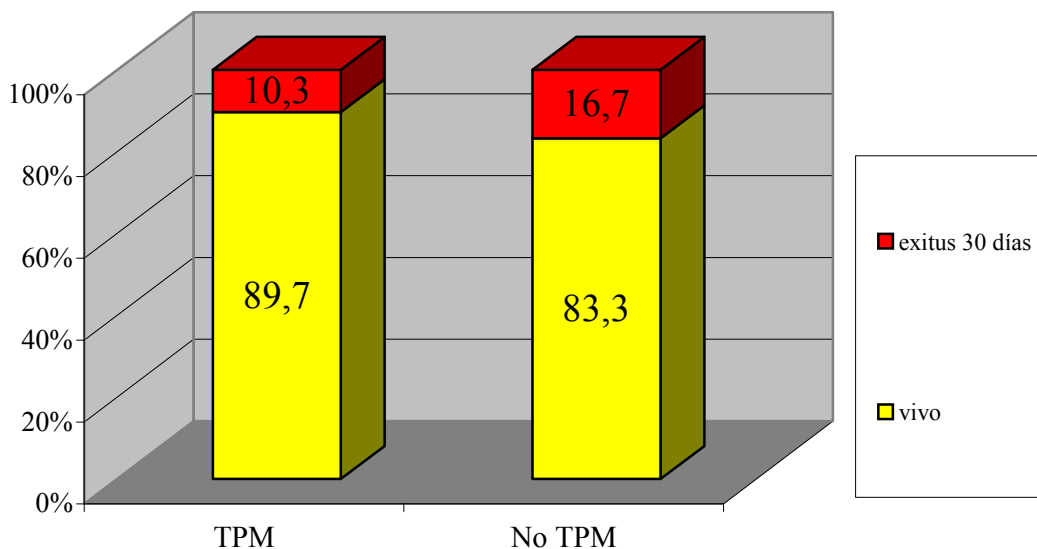


Gráfico 60. Distribución de porcentajes de muertes prematuras en TPM y no TPM.

12.4.7 Mortalidad prematura y actitud terapéutica

Si se excluyen los pacientes no tratados en los que lógicamente no se puede calcular la mortalidad a partir de la aplicación del tratamiento, el porcentaje de fallecidos en ese primer mes varía en un rango que va desde el 2% de exitus en los tratamientos combinados hasta el 30% tras aplicar paliativos.

Es de destacar que de los dos grupos mayoritarios que son cirugía y paliativos tienen a su vez la mortalidad prematura más elevada con un 23% y un 30% respectivamente. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 61.

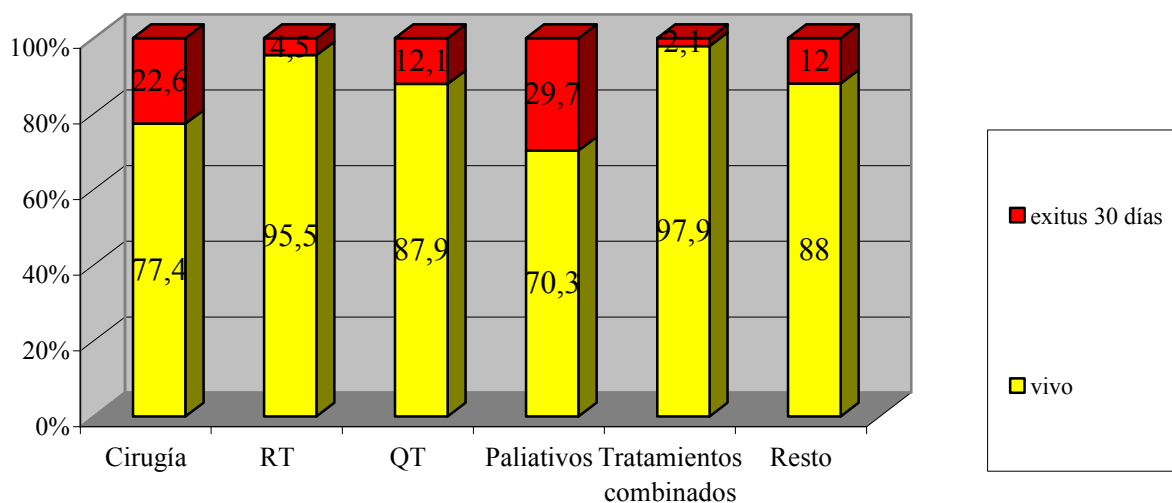


Gráfico 61. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según actitud terapéutica.

12.4.8 Mortalidad prematura y retraso en el tratamiento

El 22,5% de los pacientes que se trataron antes de haber transcurrido 40 días desde el diagnóstico murieron en el primer mes tras la aplicación del tratamiento, frente al 14% de exitus de aquellos que fueron tratados a partir de esos 40 días desde la comunicación del diagnóstico. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Gráfico 62.

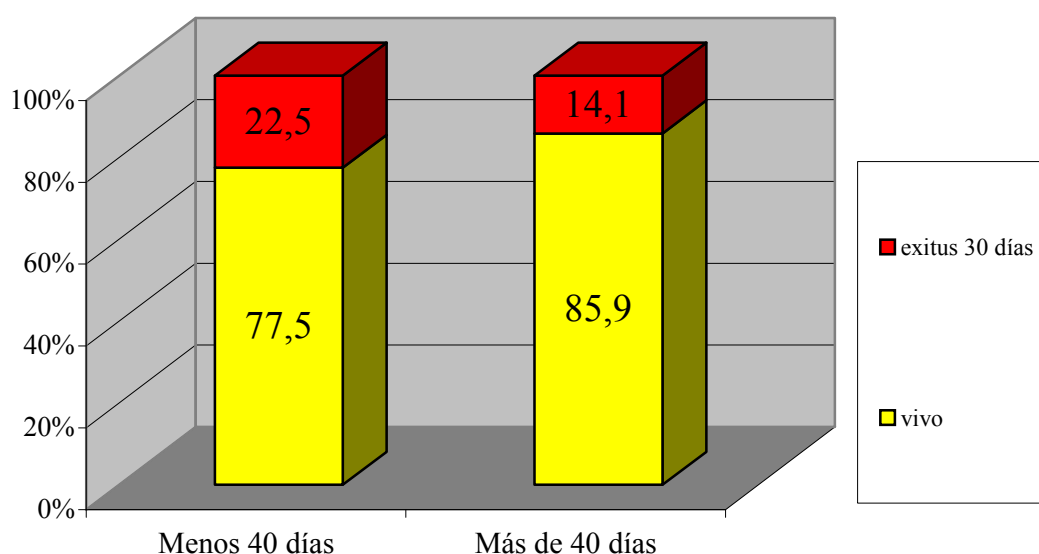


Gráfico 62. Distribución de porcentajes de muertes prematuras según retraso en el tratamiento.

12.4.9 Mortalidad prematura y recurrencias

No se encontró ningún fallecido en los 30 primeros días tras el tratamiento que al menos tuviera una recurrencia, pues para que se considere que haya recurrido el tumor, como se describe en sujetos y métodos, ha de haber pasado por lo menos un año desde el diagnóstico ya que las revisiones se hacen anualmente.

De esta manera se asume que los pacientes que presentan al menos una recurrencia, por lo menos están vivos en la primera revisión transcurrido el primer año desde que entraron en el registro. Sin embargo sí se puede afirmar

que de los pacientes que no presentaron recurrencias (680), el 16,1% (117) murieron en los 30 primeros días tras el tratamiento.

12.5 MORTALIDAD QUIRÚRGICA

De todos los pacientes a los que se les intervino quirúrgicamente (186), el 77,4% estaban vivos una vez superado el primer mes desde la intervención, lo que implica que se puede considerar que la mortalidad atribuible a la cirugía es 22,6%. Esos pacientes fallecidos en los 30 primeros días postintervención (42) representan el 5,8% del total de nuestra población.

12.5.1 Mortalidad quirúrgica por sexos

La mortalidad quirúrgica (al primer mes tras cirugía) en los hombres fue del 22% y en las mujeres del 30%. Pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Gráfico 63.

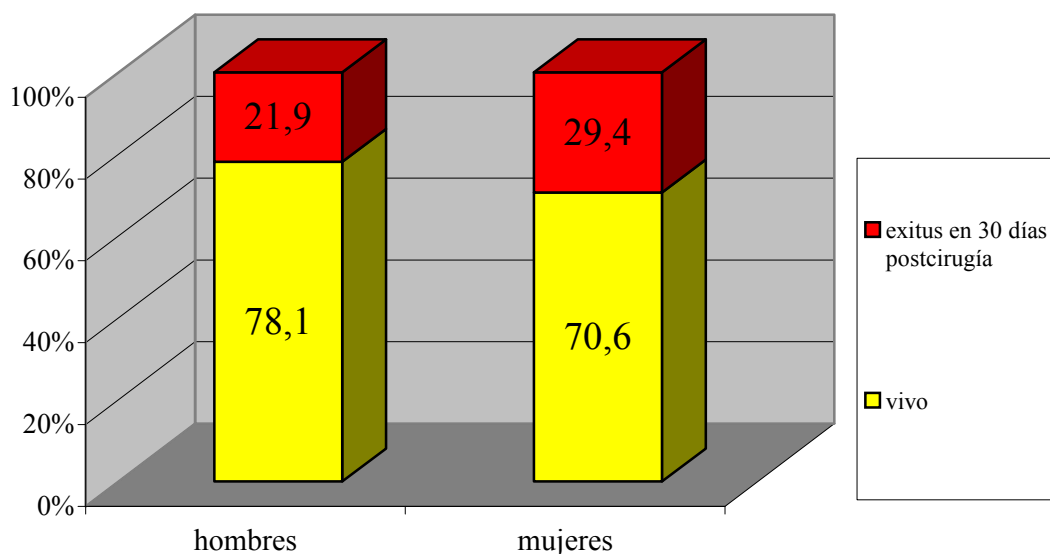


Gráfico 63. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según sexos.

12.5.2 Mortalidad quirúrgica por edad

Los pacientes menores de 65 años que se sometieron a cirugía tuvieron una mortalidad en el primer mes tras la intervención del 18% frente al 26% que presentaron los mayores de esa edad. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,107$). Gráfico 64.

12.5.3 Mortalidad quirúrgica por extensión

De los pacientes quirúrgicos con tumores localizados fallecieron en el primer mes tras la operación el 18%, mientras que aquellos operados con tumores regionales murieron el 22% en ese mismo periodo. Estos porcentajes se elevan al 44% en los cánceres en un estadio ya diseminado.

Estas diferencias son casi estadísticamente significativas ($p=0,051$).
Gráfico 65.

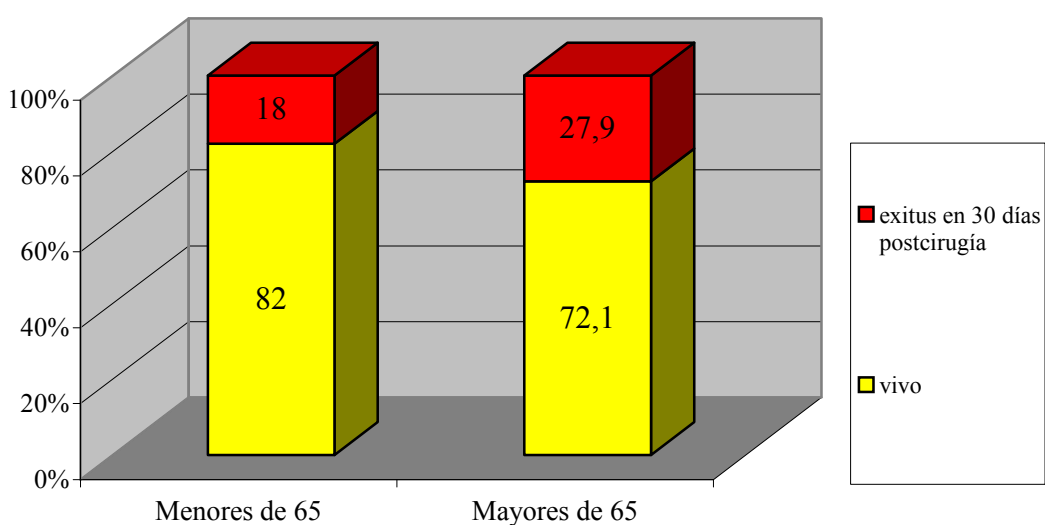


Gráfico 64. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas por edad.

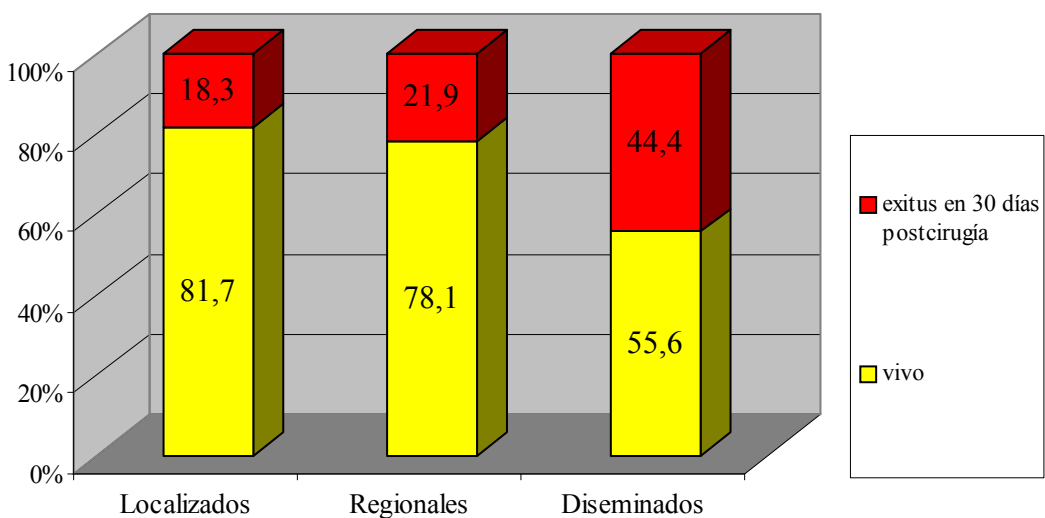


Gráfico 65. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas por extensión.

12.5.4 Mortalidad quirúrgica según localización

Aquellos pacientes operados con tumores cervicales tuvieron una mortalidad en el primer mes tras la intervención del 22%, por el 20% que tuvieron los torácicos y el 15% de los abdominales. Para el grupo catalogado como SAI esta mortalidad se elevó al 30%. Sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. Gráfico 66.

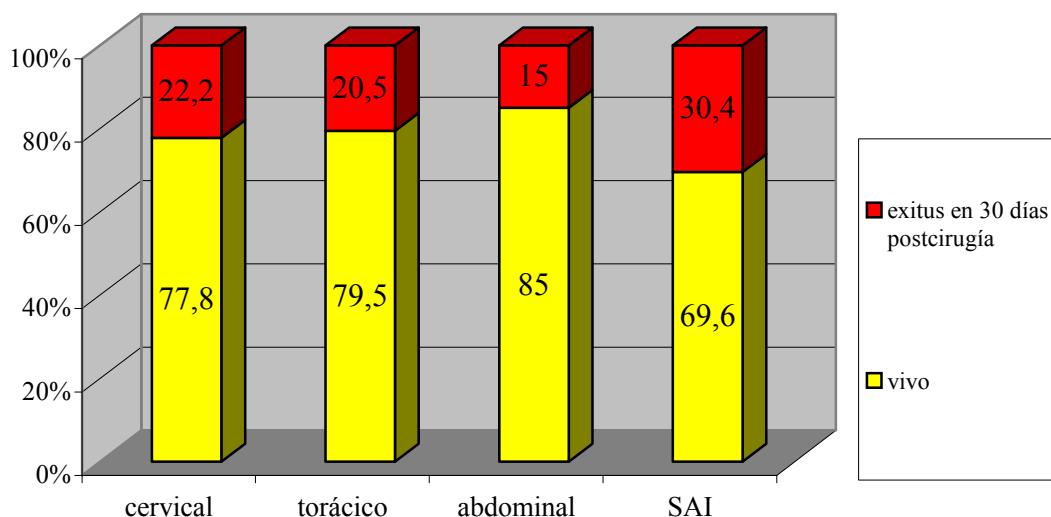


Gráfico 66. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según localización.

12.5.5 Mortalidad quirúrgica por histologías

De los pacientes intervenidos quirúrgicamente que presentaban tumores tipo CCE, el 23% fallecieron en el primer mes tras cirugía, mientras que para los AC operados esta mortalidad fue del 17%. Para el último grupo histológico (Otros) se elevó hasta el 39%. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,086$). Gráfico 67.

De todos los pacientes que fallecieron en los 30 primeros días tras la intervención al 50% se les diagnosticó CCE y al 29% AC.

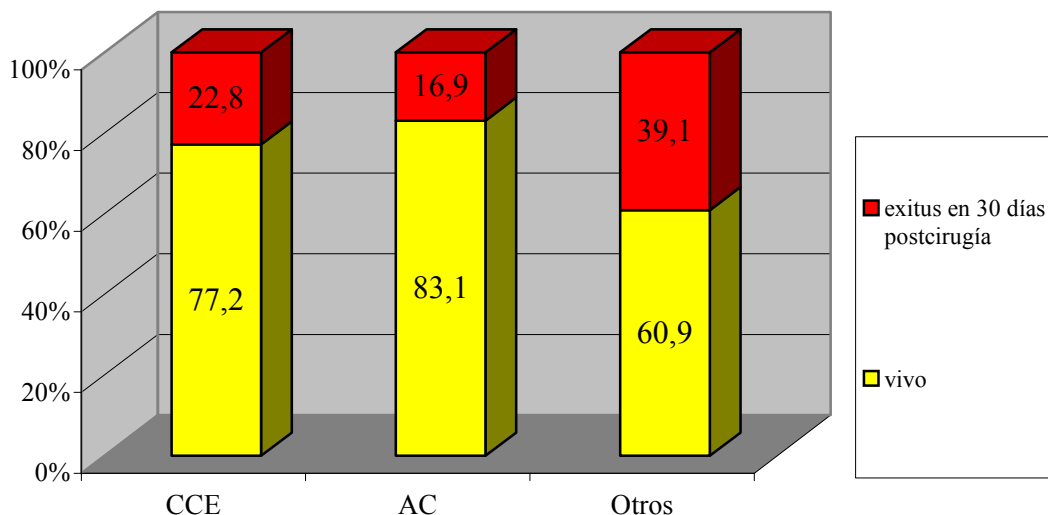


Gráfico 67. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según histologías.

12.5.6 Mortalidad quirúrgica y TPM

Los pacientes quirúrgicos con TPM tuvieron una mortalidad del 22% en el primer mes tras la intervención, mortalidad que fue prácticamente idéntica a aquellos que no presentaron TPM, razón por la cual no hubo diferencias estadísticamente significativas. Gráfico 68.

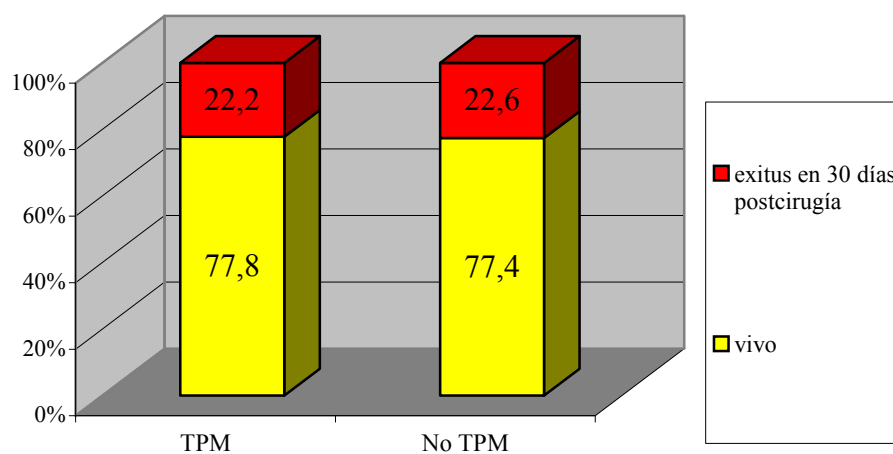


Gráfico 68. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según TPM.

12.5.7 Mortalidad quirúrgica y retraso en el tratamiento

Aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente antes de pasados 40 días desde el diagnóstico, tuvieron una mortalidad en el primer mes tras la cirugía del 26%, mortalidad que contrasta con el 18% que presentaron los operados a partir

de esos 40 días, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 69.

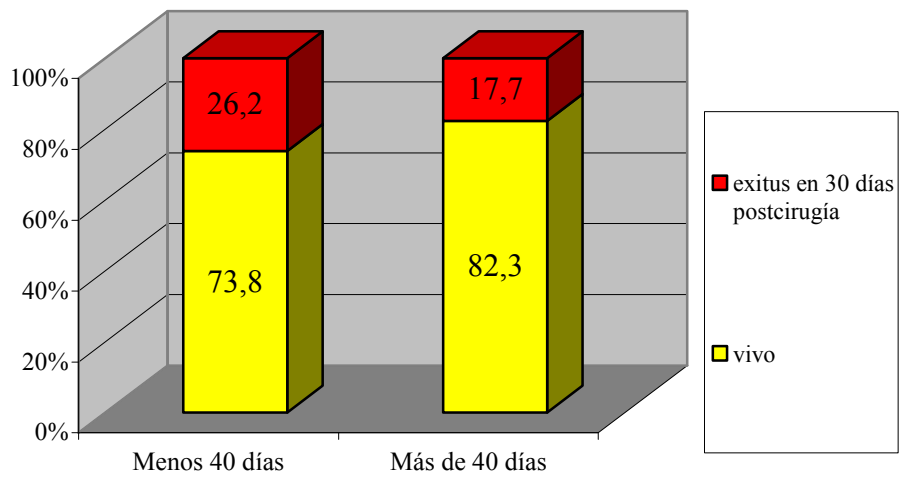


Gráfico 69. Distribución de porcentajes de muertes prematuras quirúrgicas según retraso en el tratamiento.

B.SUPERVIVENCIA

13 SUPERVIVENCIA: ESPECÍFICA O DEBIDA A LA PROGRESIÓN TUMORAL

La supervivencia media en nuestra población fue de 20,9 meses, con un error estándar de 1,5 meses.

En el primer año la supervivencia acumulada fue del 43%; a los 5 años del 10% y a los 10 años del 4%. Tabla XL y Gráfico 70.

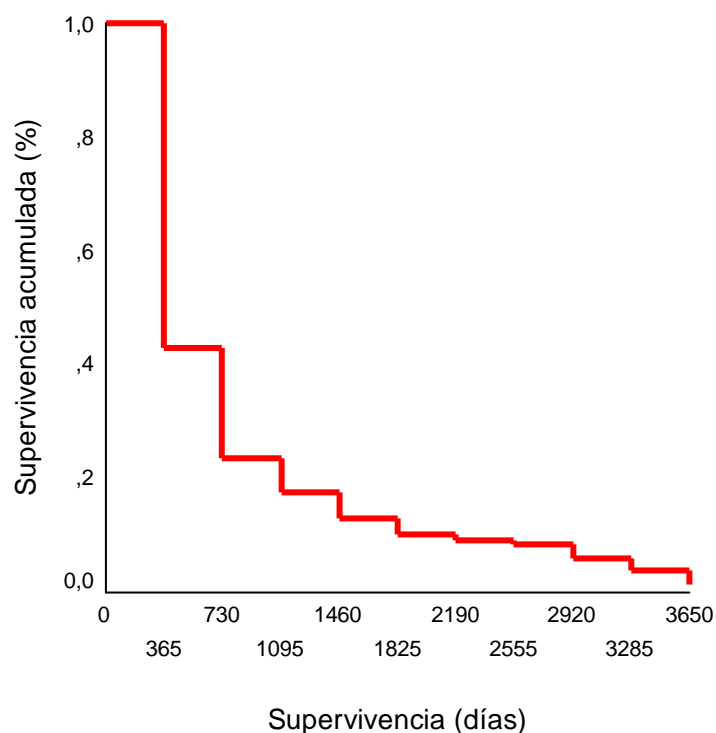


Gráfico 70. Función de supervivencia del cáncer de esófago en días.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Total	718	549	23,5	20,9	1,5	0,43	0,02	0,1	0,02	0,04	0,02

Tabla XL. Supervivencia acumulada (proporción).

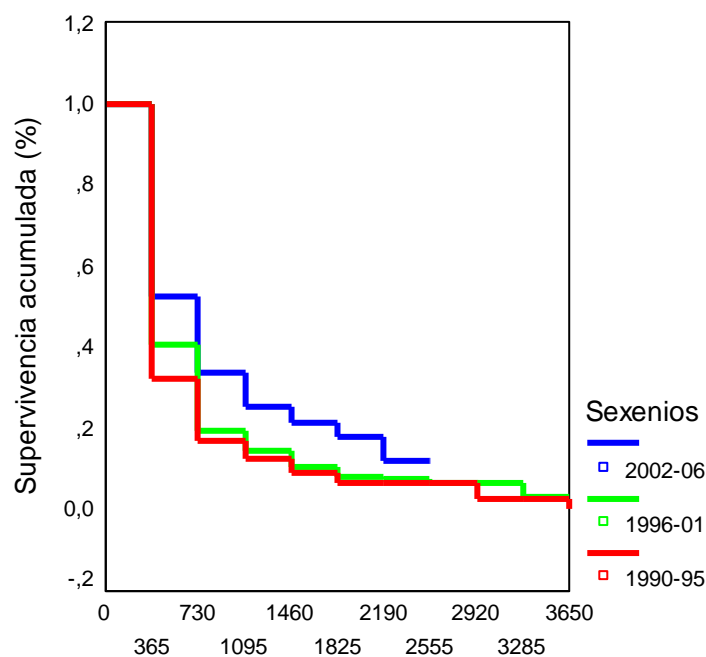
13.1 SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO 1990-2006

La supervivencia mejora a lo largo del periodo estudiado, aunque esta mejoría es más notable a partir del año 2002 (sexenio 2002-2006), periodo en el que se llegan a alcanzar de media los dos años de supervivencia. Estas diferencias son estadísticamente significativas para los tres tests aplicados ($p < 0,0001$). Tabla XLI y Gráfico 71.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Cohorte											
90-95	139	119	14,4	15,37	2,4	0,32	0,04	0,06	0,03	0,03	0,02
96-01	333	277	16,8	18,87	1,93	0,41	0,03	0,08	0,02	0,03	0,02
02-06	246	153	37,8	24,23	2,33	0,52	0,03	0,18	0,05	*	*

Tabla XLI. Supervivencia por periodos acumulada en porcentajes.

*No ha transcurrido ese periodo por completo.



Supervivencia a lo largo del periodo (días)

Gráfico 71. Supervivencia por periodos.

13.2 SEXO

El sexo no presenta relación estadísticamente significativa con la supervivencia ($p > 0,05$ para las tres pruebas utilizadas en el método de Kaplan-Meier, según se ha especificado en Sujetos y Métodos). Mientras la supervivencia media en hombres fue de 637,176 días (21,24 meses) con un error estándar $EE=48,04$ días, en las mujeres lo fue de 497,509 días (16,58 meses) con $EE=90,63$ días. Tabla XLII y Gráfico 72.

La supervivencia acumulada al año en varones fue de 43%, disminuyendo al 10% a los cinco años y a tan solo el 4% a los diez años. En las mujeres, en el primer año, ya era del 40%, disminuyendo al 11% a los cinco años, para a los ocho años ser del 6%, no pudiendo obtener el dato a los 10 años por ser una única superviviente que todavía no ha alcanzado ese tiempo de supervivencia dentro de los años de seguimiento del estudio (* en Tabla XLII).

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Sexo											
Hombre	638	491	23	21,24	1,6	0,43	0,02	0,1	0,02	0,04	0,02
Mujer	80	58	27,5	16,58	3,02	0,4	0,06	0,11	0,05	0,06*	0,05*

Tabla XLII. Supervivencia acumulada por sexos (todas las supervivencias acumuladas son proporciones).

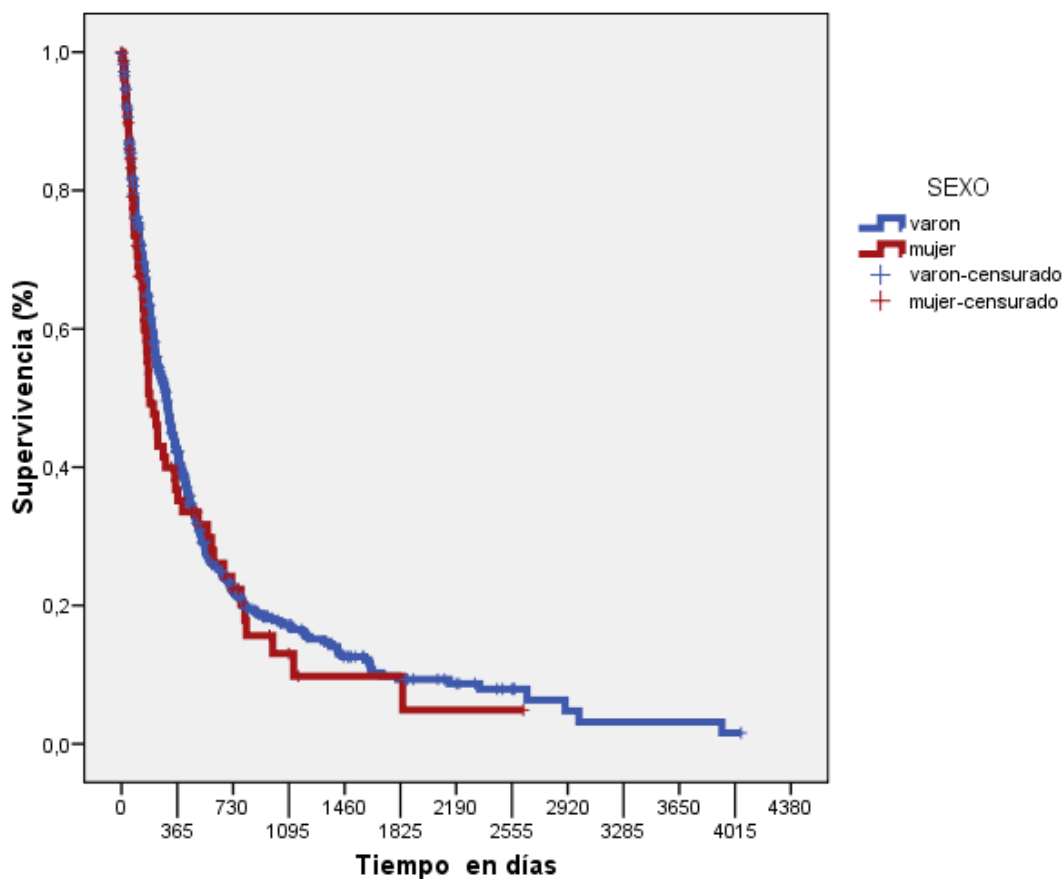


Gráfico 72. Supervivencia por sexos.

13.3 EDAD

13.3.1 Mayor y menor de 65 años

La supervivencia en los menores de 65 años fue de 24,25 meses (EE=2,15 meses), versus los 16,09 meses (EE=1,74) de los mayores de 65 años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Gráfico 73 y Tabla XLIII.

Si bien en el primer año la supervivencia es similar en ambos grupos (49% y 37% respectivamente), a los cinco años la supervivencia acumulada es más favorable para los menores de 65 (14%) que para los mayores (6%) en una proporción superior a 2/1, proporción que se mantiene a los 10 años (4% y 2% respectivamente).

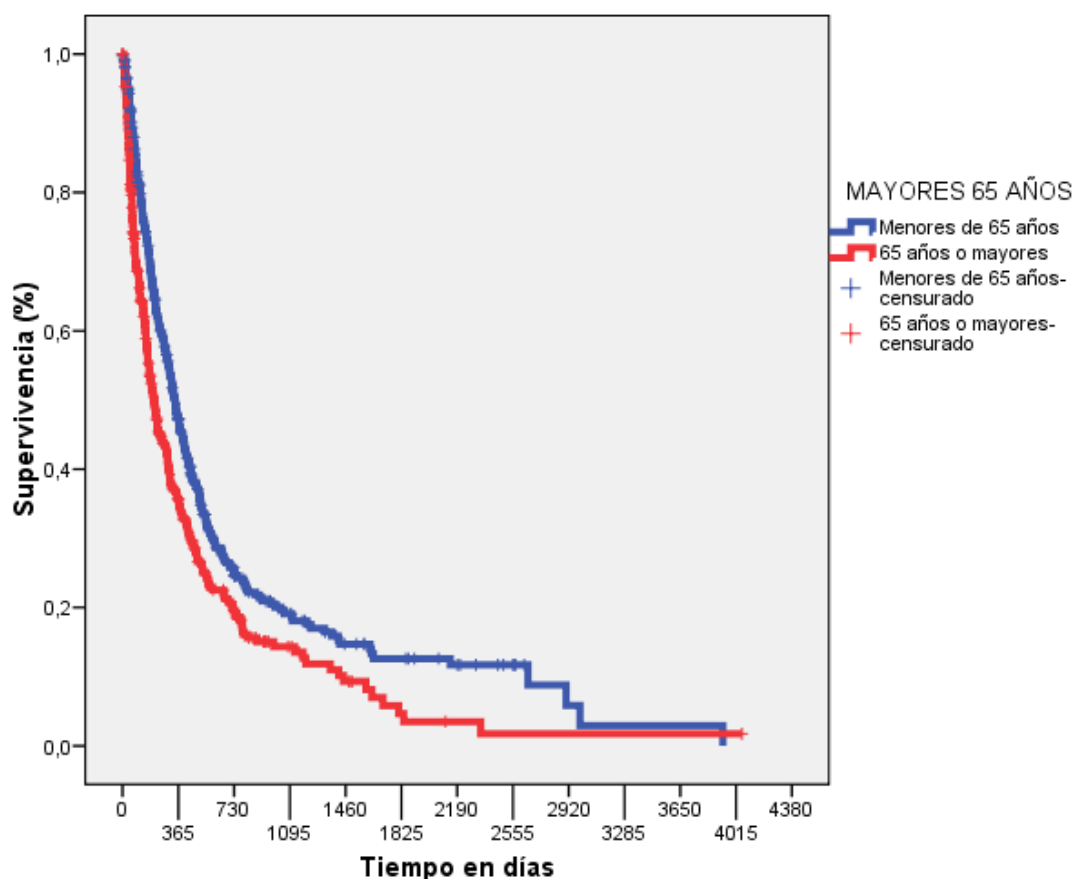


Gráfico 73. Supervivencia entre mayores y menores de 65 años.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Edad (Mayor/menor 65 años)											
Menor 65	375	281	25,1	24,25	2,15	0,49	0,03	0,14	0,02	0,04	0,03
Mayor 65	343	268	21,9	16,09	1,74	0,37	0,03	0,06	0,02	0,02	0,02

Tabla XLIII. Supervivencia entre mayor y menor de 65 años.

13.3.2 Edad en quinquenios y decenios.

Si se analizan los datos por edades en quinquenios y en decenios, Tabla XLIV, las diferencias se mantienen estadísticamente significativas en los siguientes estratos:

Para los cuatro quinquenios que abarcan desde los 40 años hasta los 60 con respecto al resto de grupos etarios ($p < 0,05$ en los tres estadísticos analizados), pues en los primeros se alcanzan supervivencias medias superiores a los 20 meses, mientras que para el resto en muchos casos son inferiores a los 15 meses de media, siendo más acusadas estas diferencias con los grupos que incluyen los quinquenios situados por debajo de 40 años y por encima de los 75. Destaca el quinquenio 55-59 que presenta una supervivencia media de las más altas (27 meses) que junto al de 65-69 años (supervivencia media: 17 meses), son los únicos grupos en los que se alcanzan los 10 años tras el diagnóstico, si bien en 9% y el 5% respectivamente.

Por decenios se mantienen las diferencias significativas ($p < 0,0001$) entre los menores de 35 años y los mayores de 75 con respecto a los demás grupos de edad comprendidos entre esas edades, grupos donde se siguen alcanzando las supervivencias más altas y más longevas. Aunque es el grupo de 25-34 el que presenta el porcentaje más alto de supervivientes al año (67%), esta proporción no se continúa a los 5 años de seguimiento donde para el mismo conjunto no queda ningún paciente vivo. Sin embargo son los decenios 55-64 y 65-74 los únicos que consiguen tener representación a los 10 años. Tabla XLIV.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Edad (quinquenios)											
25-29	2	1	50	7,98	2,96	0,5	0,35	-	-	-	-
30-34	4	3	25	15,58	4,76	0,75	0,22	-	-	-	-
35-39	4	4	0	11,47	4,75	0,5	0,25	-	-	-	-
40-44	18	13	27,8	23,19	7,84	0,41	0,12	0,19	0,1	-	-
45-49	53	40	24,5	20,3	3,88	0,4	0,07	0,13	0,06	-	-
50-54	65	43	33,8	28,06	4,27	0,54	0,06	0,2	0,07	-	-

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
55-59	106	77	27,4	27,29	4,77	0,53	0,05	0,19	0,05	0,09	0,06
60-64	122	99	18,9	19,84	2,64	0,46	0,05	0,08	0,03	-	-
65-69	132	107	18,9	17,16	3,18	0,35	0,04	0,05	0,03	0,05	0,03
70-74	81	61	24,7	19,04	32,54	0,39	0,06	0,11	0,06	-	-
75-79	62	48	22,6	14,37	2,63	0,38	0,06	0,08	0,05	-	-
80-	69	53	23,2	12,58	2,18	0,35	0,06	-	-	-	-
Edad (decenios)											
25-34	6	4	33,3	14,32	3,89	0,67	0,19	-	-	-	-
35-44	22	17	22,7	19,89	6,12	0,43	0,11	0,14	0,08	-	-
45-54	118	83	29,7	24,73	2,99	0,48	0,05	0,17	0,04	-	-
55-64	228	176	22,8	22,72	2,49	0,49	0,03	0,12	0,03	0,03	0,03
65-74	213	168	21,1	17,89	2,57	0,37	0,03	0,07	0,03	0,03	0,03
75-	131	101	22,9	13,37	1,68	0,37	0,04	0,04	0,03	-	-

Tabla XLIV. Supervivencia por grupos de edad en quinquenios y decenios.

13.4 HISTOLOGÍA

Al analizar la supervivencia en función de las características morfológicas del tumor, se encuentra que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “Otros” y los grupos del CCE y del AC (Log Rank “CCE vs. Otros” p=0,026; Log Rank “AC vs. Otros” p=0,009; los otros dos estadísticos con p<0,005 para el resto de comparaciones).

Los tumores con mayor supervivencia son los AC con una media de 22,19 meses (EE=2,39), frente a los CCE con media de 20,17 meses (EE=1,75). Los de peor pronóstico son el grupo de “Otros” con media de supervivencia de 16,95 meses (EE=3,12) encontrándose estas diferencias con significación estadística. Gráfico 73 y Tabla XLV.

Sin embargo a pesar de que de media los AC tienen una mayor supervivencia que los CCE, son estos últimos los que presentan una mayor probabilidad de sobrevivir a los 10 años, aunque sea en un porcentaje mínimo (4% de esos tumores). Por otro lado el grupo “Otros” son los que presentan una mayor supervivencia a los 5 años (12%). Gráfico 74.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Histologías agrupadas											
CCE	444	348	21,6	20,17	1,75	0,43	0,02	0,09	0,02	0,04	0,02
AC	175	122	30,3	22,19	2,39	0,5	0,04	0,11	0,04	-	-
Otros	99	79	20,2	16,95	3,12	0,31	0,05	0,12	0,04	-	-

Tabla XLV. Supervivencia por histologías agrupadas.

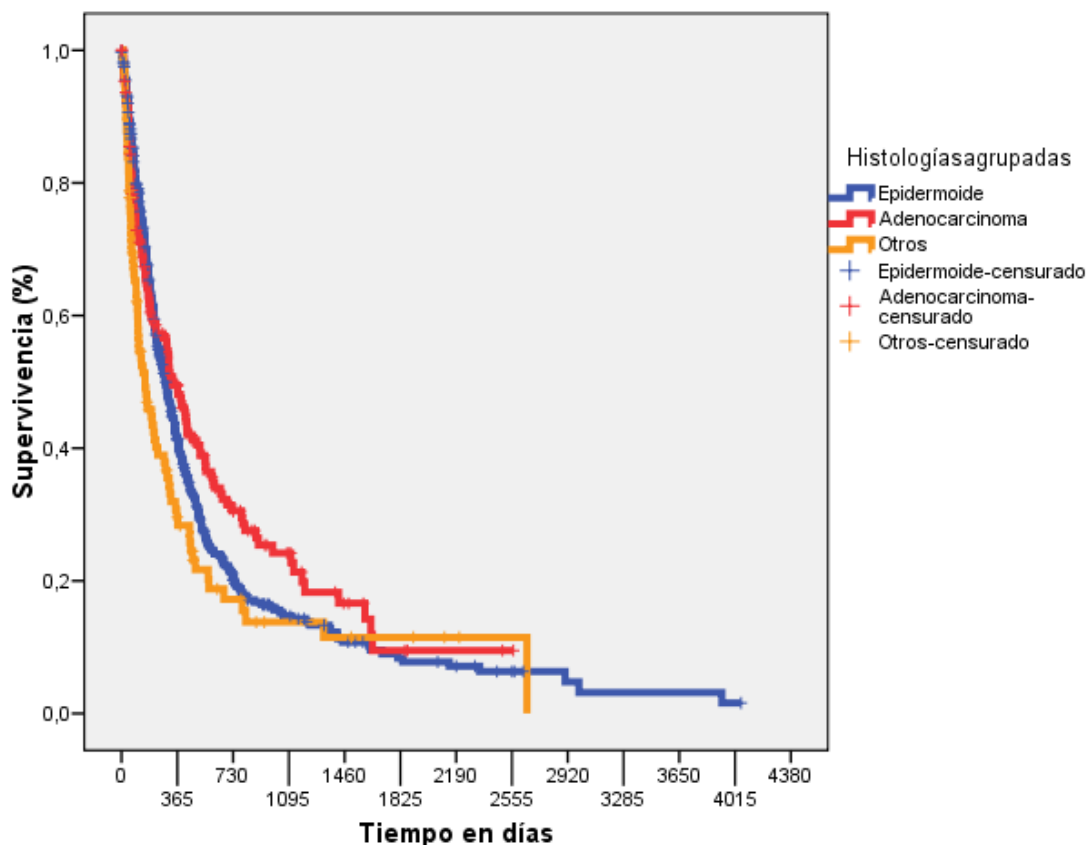


Gráfico 74. Supervivencia según histología.

13.5 LOCALIZACIÓN

La localización según los tercios cervical, torácico y abdominal, sólo presenta significación estadística al comparar estos tercios con el grupo llamado SAI. Incluso en algún caso no se alcanza esa significación (Log Rank “Cervical vs. SAI” $p=0,06$). Ese mismo estadístico también es poco significativo en la comparación con los otros dos tercios (“Torácico vs. SAI” $p=0,03$; “Abdominal vs. SAI” $p=0,03$). Los otros dos estadísticos utilizados presentan un nivel de significación más alto ($p<0,01$) en estas mismas comparaciones.

El tercio anatómico con mayor supervivencia es el abdominal o inferior con una media de casi 2 años (23,95 meses, $EE=3,4$), mientras que el de menos es el cervical con poco menos de año medio (17,84 meses; $EE=2,37$). Aunque el segmento torácico presenta una supervivencia similar a la del grupo SAI (19,73 meses vs. 19,81 meses; $EE=2,11$ vs. $EE=2,35$), las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas (Log Rank con $p=0,03$; los otros dos estadísticos con $p<0,001$).

Se comprueba que al cabo de los 10 años de seguimiento, los únicos grupos que presentan alguna supervivencia son los tumores localizados a nivel abdominal y los encuadrados en la categoría SAI; si bien son menos del 10% de los abdominales y menos del 5% de los SAI los que siguen con vida después de ese tiempo. Gráfico 75 y Tabla XLVI.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Localización anatómica											
Cervical	86	61	29,1	17,84	2,37	0,51	0,06	-	-	-	-
Torácico	172	130	24,4	19,73	2,11	0,44	0,04	0,09	0,03	-	-
Abdominal	175	133	24	23,95	3,4	0,47	0,04	0,11	0,03	0,09	0,03
SAI	285	225	21,1	19,81	2,35	0,37	0,03	0,11	0,02	0,04	0,03

Tabla XLVI. Supervivencia por localización anatómica (tercios).

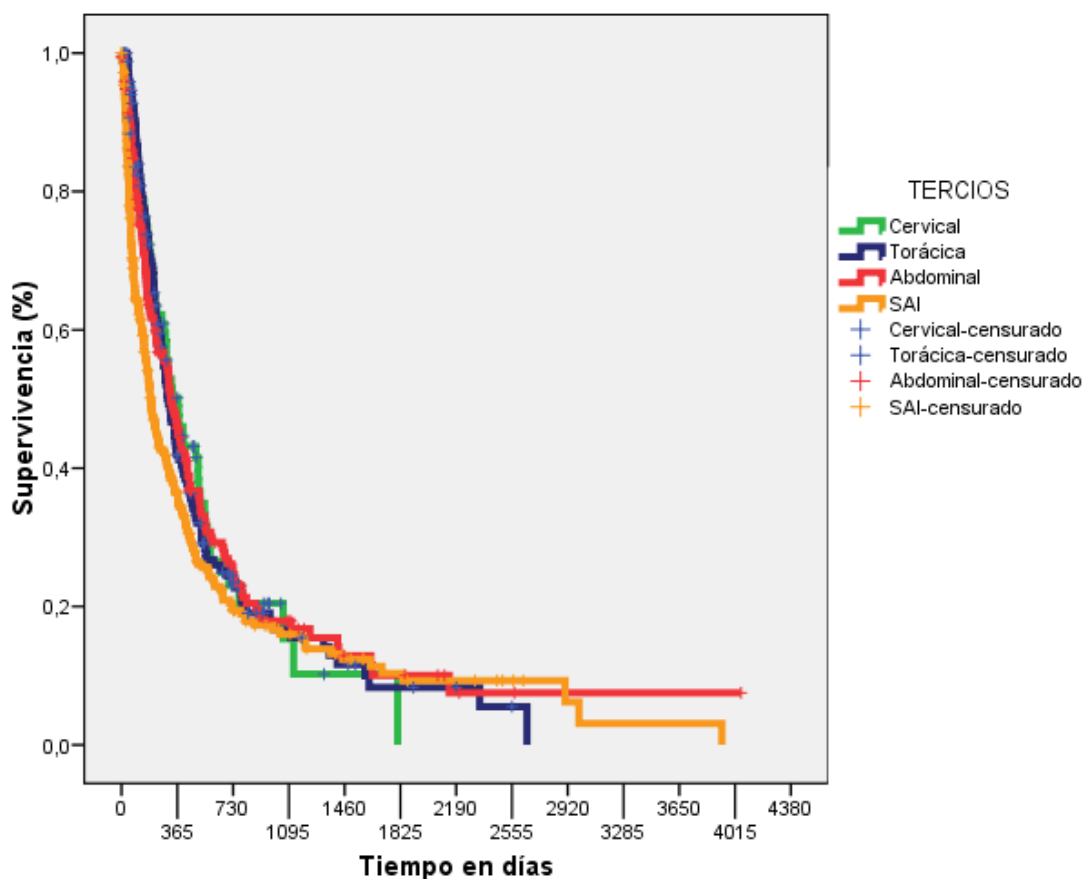


Gráfico 75. Supervivencia según localización.

13.6 EXTENSIÓN TUMORAL

Los resultados obtenidos muestran como la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión. Las diferencias de supervivencia entre los tumores diseminados y los otros dos grupos son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), reduciéndose esta significación cuando se comparan los localizados con los regionales, de tal manera que incluso por algún método de los empleados como el de Breslow se llega a perder esa significación ($p = 0,07$), manteniéndose débilmente en los otros dos métodos (Log Rank con $p = 0,01$; Tarone-Ware con $p = 0,03$) para la misma comparación.

Así los tumores localizados son los que alcanzan mayor supervivencia con una media de 29,18 meses (EE=2,83), seguidos de los regionales con media de 20,09 meses (EE=2,13), y a mayor distancia lógicamente los diseminados que son los que menos sobreviven con una media de 8,29 meses (EE=0,88). Gráfico 76 y Tabla XLVII.

Mientras que al primer año y al quinto las dos extensiones mayoritarias (localizado y regional) presentan supervivencias similares (54% vs. 48% y 15% vs. 11% respectivamente), las diferencias más sustanciales suceden a los 10 años, momento en el que no quedan supervivientes de los tumores regionales, aunque estos pacientes llegan a alcanzar los 8 años de supervivencia en el 2% de los casos (EE=0,03). Por lo tanto son aquellos pacientes con tumores localizados los únicos que llegan a sobrevivir a los 10 años tras el diagnóstico, si bien tan sólo en un 7%. Para los diseminados, la supervivencia fue del 21% al año y 4% a los 5 años no quedando ninguno a los 6 años.

En cuanto a la extensión in situ sólo se registraron cuatro pacientes, de los cuales dos eran AC que se encontraban vivos en el momento del estudio. Asumiendo como fecha de fin de recogida de resultados el 1 de septiembre de 2006, los 2 AC in situ tienen una supervivencia de 3121 días y 3037 días respectivamente. Los otros 2 eran CCE que fallecieron por causas ajenas al tumor; estos dos in situ tuvieron una supervivencia muy próxima al año (327 días y 379 días respectivamente) desde el momento del diagnóstico, siendo uno de ellos un tumor primario múltiple.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Extensión tumoral											
Local	274	198	27,7	29,18	2,83	0,54	0,03	0,15	0,03	0,07	0,04
Regional	243	179	26,3	20,09	2,13	0,48	0,03	0,11	0,03	-	-
Diseminado	187	160	14,4	8,29	0,88	0,21	0,03	0,04	0,02	-	-

Tabla XLVII. Supervivencia en función del estadio al diagnóstico.

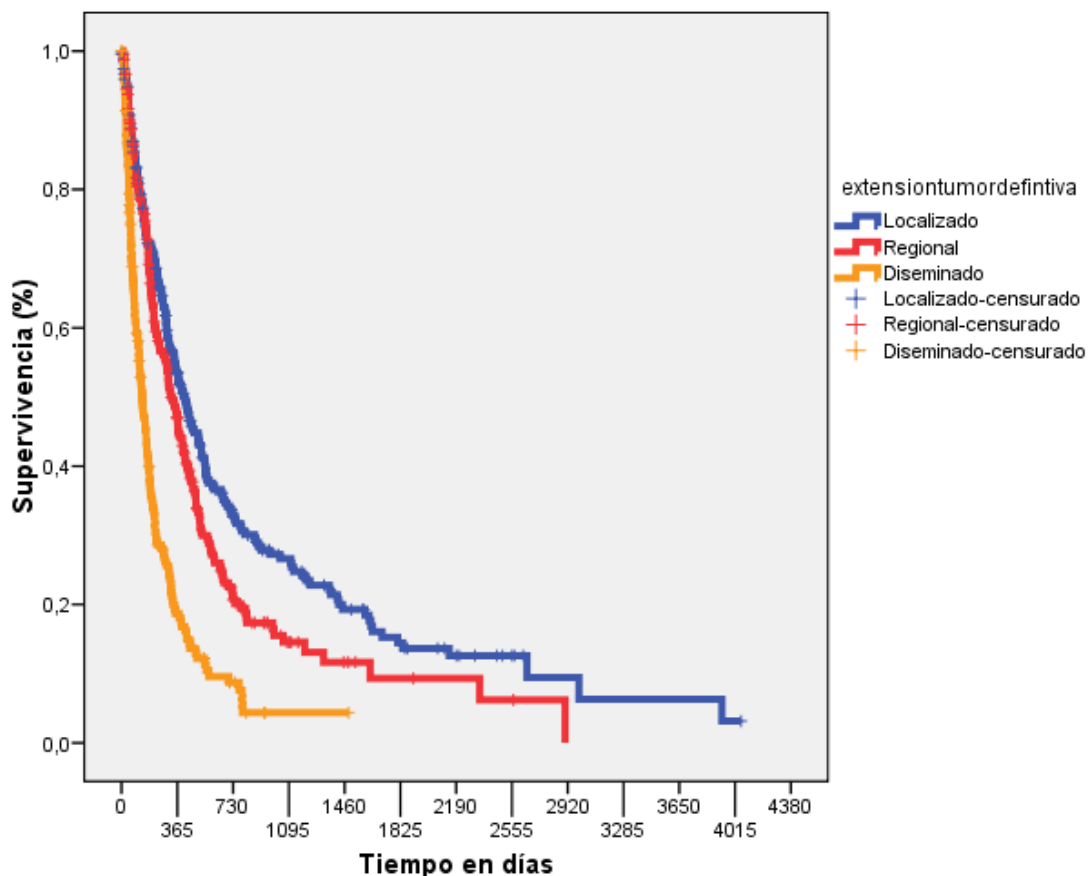


Gráfico 76. Supervivencia en función del estadio al diagnóstico.

13.7 TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La presencia de tumores primarios múltiples reduce la supervivencia de nuestra población aunque no de forma estadísticamente significativa. Tabla XLVIII.

De esta manera el paciente sin TPM presenta una supervivencia algo menor de 22 meses, mayor sin embargo que en los pacientes con TPM tanto verdaderos como clínicos en los que está próxima a 15 meses. Estas diferencias no son estadísticamente significativas si bien en dos estadísticos rozan la significación ($p=0,047$ y $p=0,052$), pero es en las comparaciones entre el grupo con un segundo tumor clínico y el de TPM.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
TPM											
No	647	489	24,4	21,68	1,69	0,43	0,02	0,1	0,02	0,05	0,02
Sí	46	38	17,4	15,58	2,86	0,47	0,07	0,06	0,05	-	-
2º tumor clínico	21	18	14,3	14,87	6,31	0,2	0,09	0,13	0,08	-	-

Tabla XLVIII. Supervivencia según presencia de TPM.

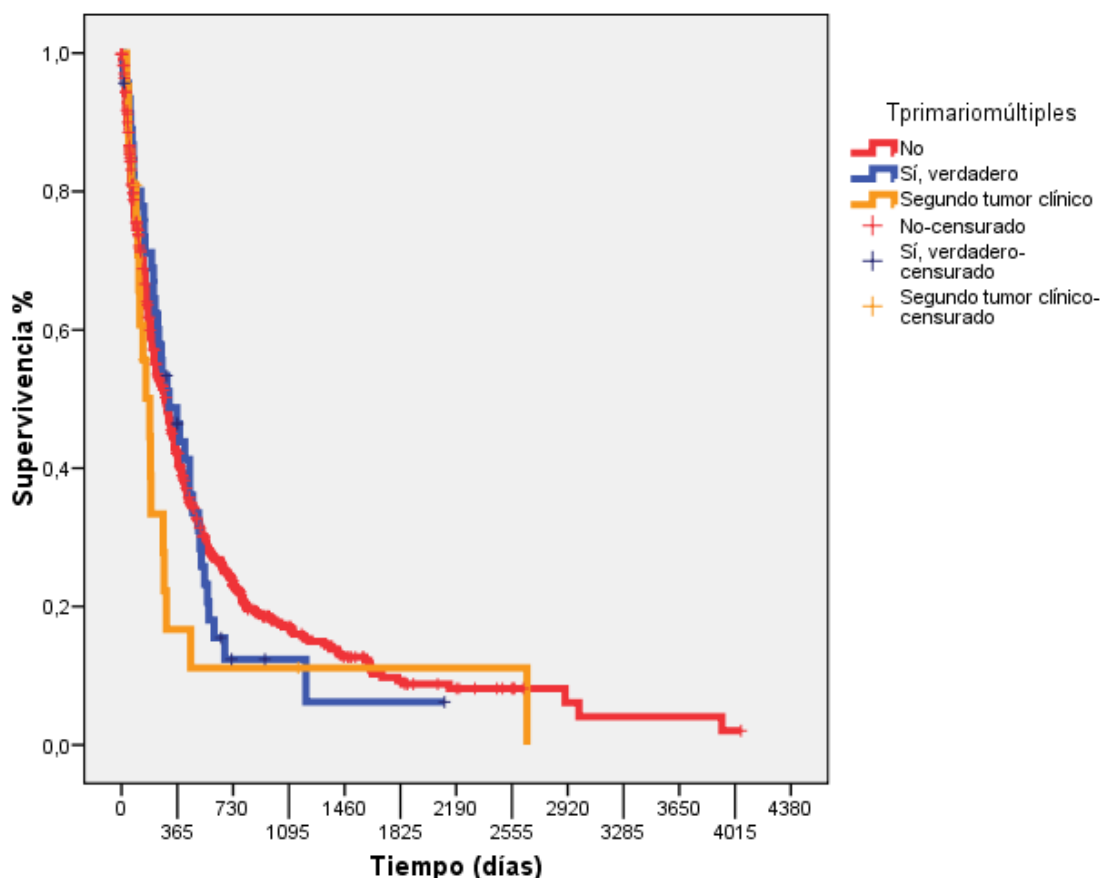


Gráfico 77. Supervivencia en función TPM.

Esa mayor supervivencia media se debe a que los pacientes que no tienen TPM son los únicos que llegan a sobrevivir a los 10 años en un 5%, y aunque estos presentan proporciones acumuladas de supervivencia de las más altas al año y a los 5 años (43% y 10% respectivamente), son los otros grupos los mayoritarios en esos cortes. Así el 47% de los pacientes con TPM sobreviven al año y el 13% de los que presentan un 2º tumor clínico lo hacen a los 5 años. Tabla XLVIII y Gráfico 77.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
TPM agrupados											
Sí	67	56	16,4	16,5	3,3	0,38	0,06	0,09	0,04	-	-
No	651	493	24,3	21,6	1,65	0,43	0,02	0,10	0,02	0,05	0,02

Tabla II. Supervivencia según presencia de TPM (agrupados).

Al haber agrupado ahora todos los TPM posibles es cuando se comprueba la mayor supervivencia de aquellos sujetos sin TPM en todos los periodos estudiados, manteniendo los porcentajes ya descritos anteriormente. Tabla II y Gráfico 78.

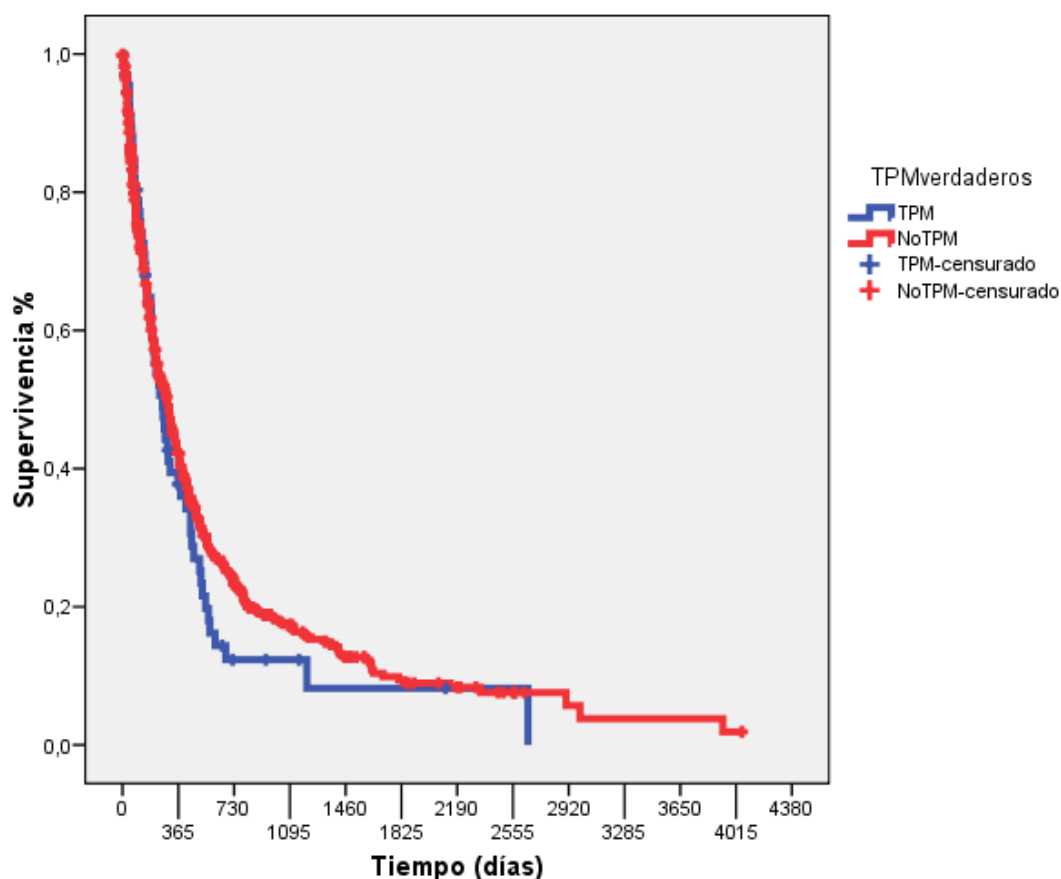


Gráfico 78. Supervivencia en función TPM (agregados).

13.8 RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

El retraso en el comienzo del tratamiento igual o mayor de 40 días influye de forma significativa en la supervivencia de los pacientes ($p < 0,0001$). Así aquellos pacientes que fueron tratados en esos 40 días tras el diagnóstico no sobrevivieron más de 14 meses de media, mientras que los tratados posteriormente a ese periodo alcanzaban los 29 meses de supervivencia media. Tabla L y Gráfico 79.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Retraso en el comienzo del tratamiento											
Menos de 40 días	362	294	18,8	13,94	1,29	0,33	0,03	0,05	0,02	-	-
Más de 40 días	314	224	28,7	29,53	2,79	0,55	0,03	0,18	0,03	0,07	0,04

Tabla L. Supervivencia según retraso en el comienzo del tratamiento en menos o más de 40 días.

Ya en el primer año las diferencias en la supervivencia entre ambos grupos de pacientes son marcadas, pues el 55% de los pacientes con una demora superior a 40 días sobrevivía a ese primer año, frente al 33% de aquellos con demora inferior a 40 días.

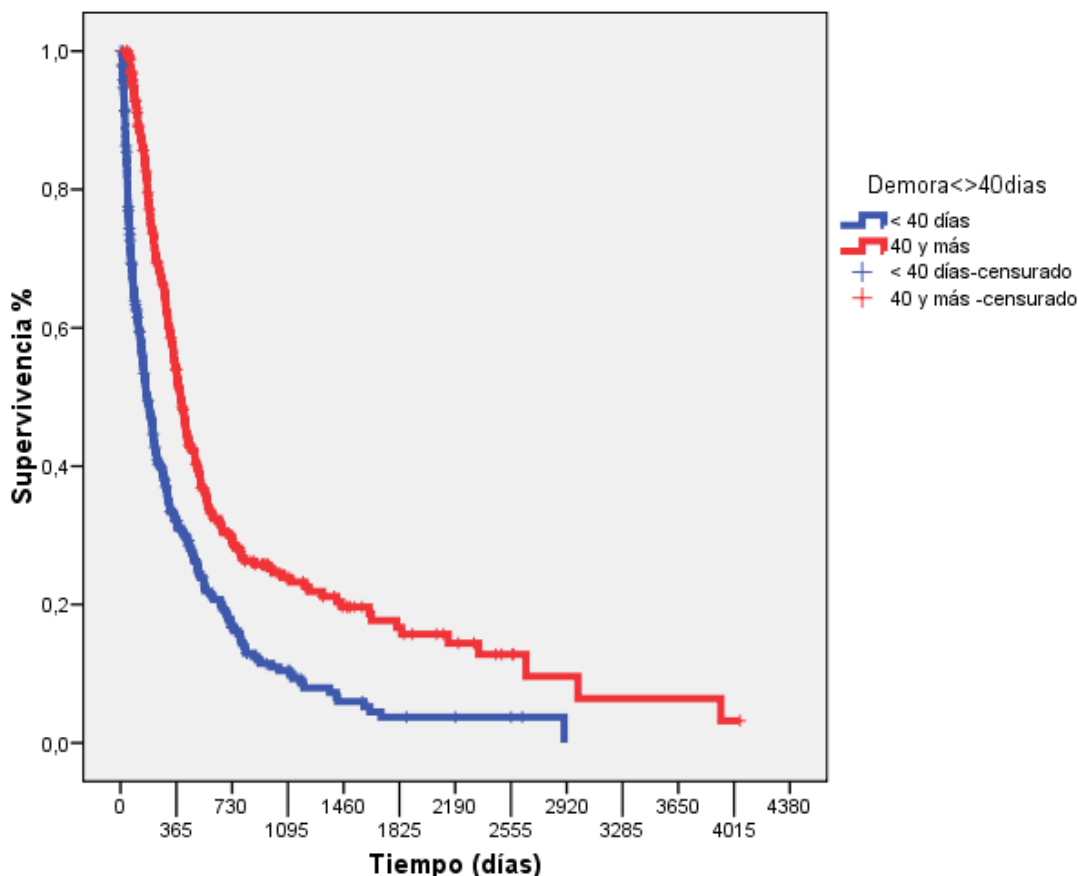


Gráfico 79. Supervivencia en función del tiempo de retraso en el comienzo del tratamiento.

A los cinco años las diferencias son más notables, pues de los pacientes con un mayor retraso en el tratamiento sobreviven el 18% versus el 5% de aquellos con menor retraso. A los diez años, las diferencias son tan evidentes que sólo el grupo con demora mayor de 40 días presenta supervivientes (7%).

13.9 TRATAMIENTO

La supervivencia disminuye en aquellos pacientes que no reciben tratamiento o en los que recibieron sólo quimioterapia o paliativos pues en estos grupos no hay supervivientes a los 5 años, presentando además las supervivencias más bajas al año. Tabla LI.

El grupo con mejores supervivencias es el de la cirugía (casi 32 meses de media), con más de la mitad de supervivientes al año, el 23% a los 5 años y el 10% a los 10 años. Las diferencias con el resto de grupos son notorias, doblando a los 5 y a los 10 años los porcentajes de supervivencia de aquellas modalidades terapéuticas que presentan algún paciente vivo en esos cortes. Gráfico 80.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Actitud terapéutica											
No tratados	40	29	27,5	13,47	3,36	0,36	0,08	-	-	-	-
Cirugía	185	125	32,4	31,9	3,91	0,53	0,04	0,23	0,04	0,1	0,05
Radioterapia	44	33	25	19,52	5,15	0,44	0,08	0,1	0,06	0,05	0,05
Quimioterapia	57	51	10,5	10,99	1,45	0,36	0,06	-	-	-	-
Paliativos	180	159	11,7	5,91	0,64	0,15	0,03	-	-	-	-
Tratamientos combinados	137	101	26,3	26,71	2,86	0,65	0,04	0,1	0,04	-	-
Resto	75	51	32,5	24,09	3,72	0,51	0,06	0,13	0,06	-	-

Tabla LI. Supervivencia según actitud terapéutica adoptada.

Es de destacar que del grupo que engloba los tratamientos combinados a pesar de no tener representantes a los 10 años de seguimiento, el porcentaje de supervivientes que ha alcanzado a los 5 años se mantiene 3 años más, para desaparecer todos al noveno año. De hecho es el grupo con mejor supervivencia al año (65%), por encima incluso de la presentada por los pacientes quirúrgicos.

Aquellos pacientes sometidos a RT a pesar de tener buenos resultados en los 3 cortes señalados, sufren un serio revés en el sexto año al desaparecer justo la mitad de la población superviviente en ese momento (pasa del 10% al 5%), siendo los mismos supervivientes los del sexto que los del décimo año. Tabla LI.

Si se realiza un análisis estadístico global los tres test utilizados dan un alto nivel de significación ($p < 0,0001$) para todas estas diferencias. Pero lo interesante es ver las comparaciones entre las distintas actitudes terapéuticas practicadas. Para ello volvemos a realizar el mismo análisis pero ahora lo hacemos comparando por pares. En este caso las diferencias encontradas en cuanto a la modalidad terapéutica son complejas de detallar por las múltiples combinaciones existentes (7 posibilidades terapéuticas tomadas de 2 en 2 y cada combinación analizada por 3 estadísticos). A continuación se detallan sólo aquellas en las que se alcanza la significación estadística ($p < 0,05$).

Los pacientes no tratados presentan en cuanto a supervivencia media se refiere, diferencias significativas con aquellos a los que se les practicó cirugía, tratamientos combinados y con el resto para los 3 estadísticos utilizados ($p < 0,01$). El log rank también es significativo cuando se compara a este grupo con los paliativos ($p = 0,037$), y también lo son el Breslow y el Tarone-Ware cuando se compara con la radioterapia (RT) con $p = 0,002$ y $p = 0,012$ respectivamente.

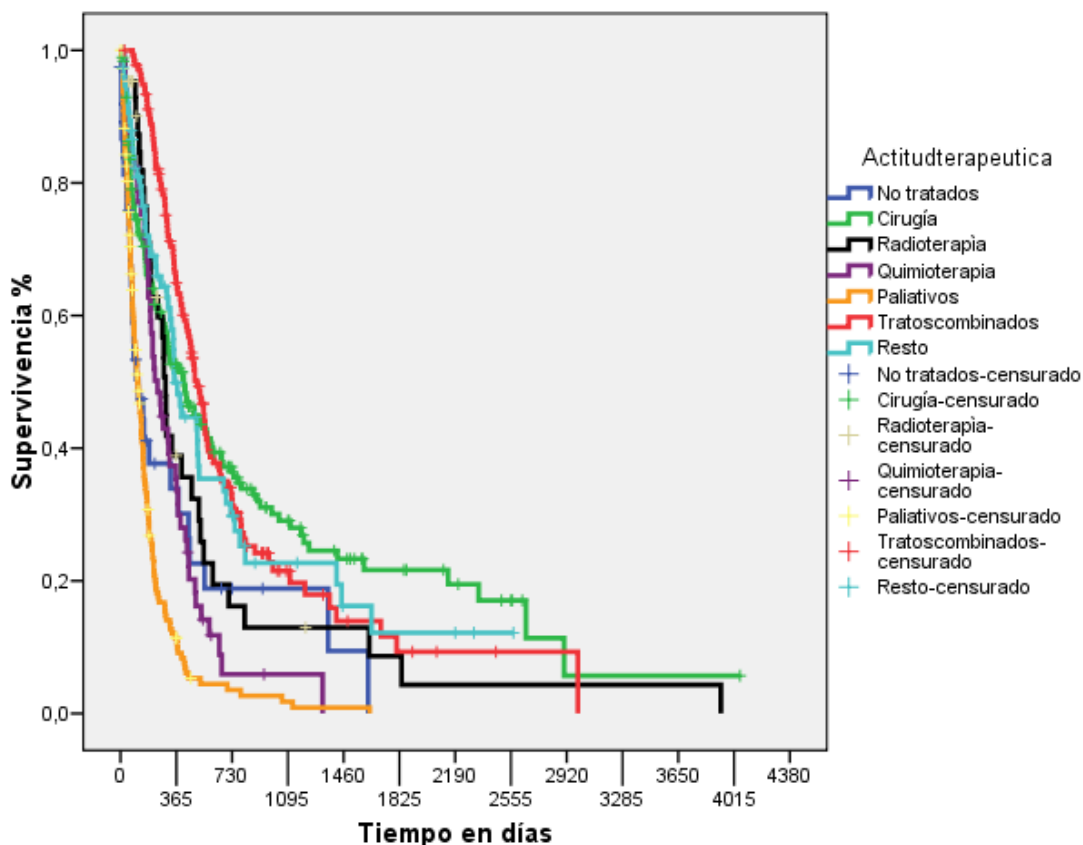


Gráfico 80. Supervivencia en función de la actitud terapéutica.

La supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía también difiere significativamente de la alcanzada en los grupos a los que se practicó quimioterapia (QT) y paliativos, igualmente para los 3 estadísticos utilizados (en varios de ellos con $p < 0,0001$). El Breslow también es significativo al comparar la cirugía con los tratamientos combinados ($p = 0,005$).

De la misma manera se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a RT y a los que se les practicó paliativos o tratamientos combinados (casi todas las $p < 0,0001$).

Los pacientes a los que se les aplicó QT también presentan diferencias estadísticamente significativas con aquellos a los que se les aplicó paliativos o tratamientos combinados ($p < 0,0001$), y en menor grado también con el grupo denominado “resto” ($p = 0,002$, $p = 0,036$ y $p = 0,011$ para cada uno de los tres estadísticos analizados).

Aquellos a los que se les administraron tratamientos combinados no presentan diferencias significativas con el “resto” salvo en el Breslow ($p = 0,014$).

13.10 PRESENCIA DE RECURRENCIAS

La presencia de recurrencias, disminuyó la supervivencia de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Gráfico 81 y Tabla LII.

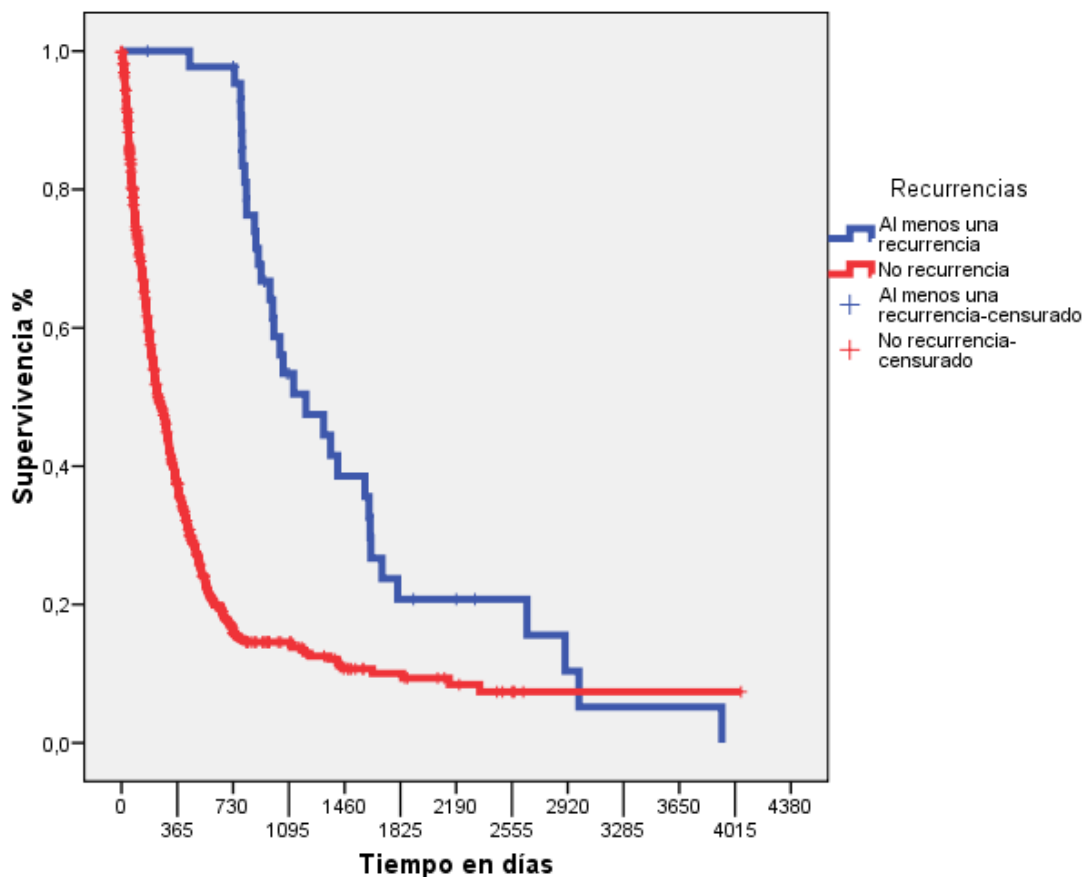


Gráfico 81. Supervivencia en función de la presencia de recurrencias.

En el grupo en el que hubo al menos una recurrencia, la supervivencia media fue de 51 meses (a los 5 años del 21% y a los 10 del 5%). No es valorable la supervivencia al año pues todos los que presentaron alguna recurrencia estaban vivos en ese control.

En el grupo en el que no se presentan recurrencias, la supervivencia media fue de 21 meses (al año sobreviven el 39%, a los 5 años el 11% y a los diez años el 8%).

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Recurrencia											
Sí	45	34	24,4	51,13	5,13	1,00	00	0,21	0,07	0,05	0,05
No	673	515	23,5	20,95	1,84	0,39	0,02	0,11	0,02	0,08	0,02

Tabla LII. Supervivencia en función de la presencia de recurrencias.

14 COX

Las variables que han resultado significativas en el análisis univariante de Kaplan-Meier serán empleadas en la regresión de Cox.

Como se ha visto en Sujetos y Métodos, se realizaron tres análisis, el primero con las 9 variables analizadas en el Kaplan Meier, el segundo con 6 variables y el tercero el modelo final con 4 (excluidas la recurrencias y la demora).

14.1 MODELO DE “9 VARIABLES”

Las variables empleadas fueron “edad” (mayores/menores de 65 años), “tercios” (cervical, torácico, abdominal, SAI), “histologías agrupadas” (CCE/AC/Otros), “extensión tumoral definitiva” (local/regional/diseminado), “recurrencias” (Si/No), “retraso mayor 40 días en tratamiento” (Si/No), “actitud terapéutica” (cirugía, RT, QT, paliativos, tratamientos combinados, resto). A pesar de no resultar significativas en nuestro análisis de K-M, decidió incluirse el “sexo” por ser biológicamente plausible, y los “TPM” (Si/No), por haber bordeado la significación estadística en alguna de las comparaciones por pares de los estadísticos utilizados.

Dentro del análisis de Cox se utilizó el método de introducir las variables una por una y así ir codificándolas a cada una. A la hora de comparar las distintas categorías en cada variable se tomó el valor referencial el primero. Así en el caso de la extensión se compara a los tumores los regionales y los diseminados con los localizados, y en la actitud terapéutica se hace lo propio con los distintos tratamientos con respecto al grupo de pacientes quirúrgicos.

De esta manera en el bloque inicial se obtiene $-2 \log$ de la verosimilitud de 5764,498. El resultado final después de haber introducido todas las variables se refleja en la tabla LIII.

Las variables que resultaron significativas, como puede verse en la tabla LIII, fueron la edad, la extensión (sin tener en cuenta los tumores “*in situ*”), la demora en el tratamiento de más o menos de 40 días, la histología y la actitud terapéutica, así como las recurrencias.

	B	ET	Wald	Gf	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad (>65)	0,277	0,093	8,849	1	0,003	1,320	1,099	1,584
Sexo (mujer)	-0,040	0,148	0,072	1	0,789	0,961	0,719	1,285
Demora >40 días	-0,697	0,094	55,094	1	0,000	0,498	0,415	0,599
Extensión			26,075	2	0,000			
Regional	0,155	0,111	1,946	1	0,163	1,168	0,939	1,453
Diseminado	0,614	0,124	24,333	1	0,000	1,847	1,448	2,358
Histologías			13,366	2	0,001			
AC	-0,303	0,119	6,451	1	0,011	0,738	0,584	0,933
Otros	0,253	0,136	3,495	1	0,062	1,288	0,988	1,680
Tercios			2,481	3	0,479			
Torácico	-0,040	0,164	0,059	1	0,808	0,961	0,697	1,325
Abdominal	-0,097	0,171	0,318	1	0,573	0,908	0,649	1,270
SAI	0,076	0,158	0,233	1	0,629	1,079	0,792	1,472
Actitud terapéutica			109,296	5	0,000			
Radioterapia	0,470	0,202	5,394	1	0,020	1,600	1,076	2,378
Quimioterapia	0,607	0,181	11,178	1	0,001	1,834	1,285	2,618
Paliativos	1,227	0,141	75,610	1	0,000	3,412	2,588	4,500
Tratamientos combinados	-0,070	0,142	0,247	1	0,619	0,932	0,706	1,230
Resto	0,058	0,177	0,109	1	0,741	1,060	0,750	1,499
Recurrencias no	1,265	0,193	42,945	1	0,000	3,542	2,427	5,171
TPM no	0,093	0,155	0,365	1	0,546	1,098	0,811	1,486

Tabla LIII. Supervivencia causa específica: 9 Variables en la ecuación.

Ser hombre o mujer no influye en la supervivencia en este tipo de tumores. La edad sin embargo, sí se comporta como un factor pronóstico positivo. Así el tener más de 65 años supone tener hasta un 32% más de riesgo de morir de esa enfermedad (OR=1,32; IC: 1,099; 1,584), frente a los mayores de esa edad (p=0,003).

El retraso en el tratamiento de más de 40 días es un claro factor pronóstico positivo (OR=0,498; IC: 0,415; 0,599) frente a aquellos que fueron tratados pasado ese periodo (p<0,0001).

En cuanto a la extensión también es un factor pronóstico negativo en la supervivencia del cáncer de esófago, de tal manera que los pacientes con tumores diseminados (OR=1,847; IC: 1,448; 2,358), tienen casi el doble de riesgo que aquellos con extensión localizada, con un nivel de significación elevado (p<0,0001).

La histología también parece influir en la supervivencia en estos tumores ($p=0,001$). Así los AC (OR=0,738; IC: 0,584; 0,933) tienen un 27% más de posibilidades de sobrevivir que el grupo de los CCE ($p=0,011$).

Tampoco se puede considerar factor pronóstico positivo o negativo el que el tumor asiente en un tercio o en otro del esófago. Igualmente el que sea TPM no influye en la supervivencia en este tipo de tumores.

Sin embargo, la actitud terapéutica y la presencia de recurrencias sí influyen ($p<0,0001$). Así tratamientos como la RT (OR=1,6; IC: 1,076; 2,378) con un 60% más de riesgo, la QT (OR=1,834; IC: 1,285; 2,618) con un 80%, o los paliativos (OR=3,412; IC: 2,588; 4,5) con más del 340% de riesgo que el grupo a los que se aplicó cirugía, sí son claros factores pronósticos negativos para la supervivencia de estos pacientes.

Igualmente para aquellos sujetos que no presentaron recurrencias este hecho supone ser un factor pronóstico negativo (OR=3,542; IC: 2,427; 5,171) frente a los que sí tuvieron al menos una recurrencia.

Por lo tanto en este primer modelo son 3 las variables que no alcanzan la significación estadística y que por lo tanto no se incluyen en el siguiente modelo: el sexo, la localización por tercios y si son TPM o no.

14.2 MODELO DE “6 VARIABLES”

Utilizando la misma base de datos del cáncer de esófago se construye ahora un nuevo modelo de Cox en el que se incluyen las 6 variables que han resultado significativas en el anterior.

Como se comprueba en la tabla LIV las 6 variables a estudio vuelven a tener significación estadística, encontrándose de nuevo como factores pronósticos negativos el tener más de 65 años, que el tumor esté diseminado, que se haya aplicado RT, QT o paliativos, y que no aparezcan recurrencias.

De la misma manera vuelven a aparecer como factores pronósticos positivos un retraso en el tratamiento superior a 40 días y que el tumor sea AC. Tanto para los factores pronósticos negativos como para los positivos las OR vuelven a ser similares (por no decir idénticas) a las ya comentadas en el apartado anterior. De hecho los intervalos de confianza son prácticamente los mismos por lo que se comprueba que la influencia de las 3 variables que en el primer modelo no tuvieron significación estadística, es casi nula.

	B	ET	Wald	G1	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad (>65)	0,267	0,092	8,349	1	0,004	1,305	1,090	1,564
Demora >40 días	-0,689	0,093	54,867	1	0,000	0,502	0,419	0,603
Extensión			27,065	2	0,000			
Regional	0,159	0,110	2,095	1	0,148	1,172	0,945	1,454
Diseminado	0,623	0,124	25,427	1	0,000	1,864	1,463	2,375
Histologías			13,493	2	0,001			
AC	-0,308	0,114	7,368	1	0,007	0,735	0,588	0,918
Otros	0,233	0,132	3,103	1	0,078	1,263	0,974	1,637
Actitud terapéutica			113,696	5	0,000			
Radioterapia	0,489	0,201	5,927	1	0,015	1,631	1,100	2,417
Quimioterapia	0,616	0,181	11,636	1	0,001	1,852	1,300	2,639
Paliativos	1,231	0,140	77,581	1	0,000	3,426	2,605	4,506
Tratamientos combinados	-0,064	0,140	0,211	1	0,646	0,938	0,713	1,233
Resto	0,045	0,175	0,065	1	0,798	1,046	0,742	1,474
Recurrencias no	1,273	0,192	43,732	1	0,000	3,570	2,448	5,205

Tabla LIV. Supervivencia cáncer de esófago: 6 Variables en la ecuación.

14.3 MODELO DE “4 VARIABLES”

Por motivos que se explican en la discusión se optó por no incluir la demora ni las recurrencias en este último modelo para ver la influencia de estas dos variables. En este modelo definitivo se realizan tres pasos: el primero sería excluir la variable demora; el segundo hacer lo propio con la variable recurrencia y el tercero excluir las dos ofreciendo así el modelo final en este último paso. Se muestra cada paso en las tablas LV, LVI y LVII.

Así en el primer paso se obtiene una nueva ecuación con un $-2 \log$ de la verosimilitud de 5890,612, apareciendo como factores pronósticos positivos los AC ($p=0,016$) y la actitud terapéutica como la cirugía, los tratamientos combinados y el resto de tratamientos (estos 3 con $p<0,01$); mientras que vuelven a ser factores pronósticos negativos la edad superior a 65 años ($p=0,035$), los tumores diseminados y el que no aparezcan recurrencias ($p<0,0001$). Tabla LV.

		B	ET	Wald	G1	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 Sin demora	Edad (>65)	0,191	0,091	4,461	1	0,035	1,211	1,014	1,446
	Extensión			34,180	2	0,000			
	Regional	0,168	0,107	2,472	1	0,116	1,183	0,959	1,458
	Diseminado	0,687	0,121	32,075	1	0,000	1,988	1,567	2,521
	Histologías			10,496	2	0,005			
	AC	-0,266	0,110	5,814	1	0,016	0,766	0,617	0,951
	Otros	0,194	0,128	2,311	1	0,128	1,214	0,945	1,560
	Actitud terapéutica			112,442	6	0,000			
	Cirugía	-0,792	0,219	13,050	1	0,000	0,453	0,295	0,696
	Radioterapia	-0,452	0,263	2,949	1	0,086	0,636	0,380	1,066
	Quimioterapia	-0,330	0,252	1,718	1	0,190	0,719	0,439	1,177
	Paliativos	0,400	0,220	3,313	1	0,069	1,491	0,970	2,293
	Tratamientos combinados	-0,861	0,223	14,910	1	0,000	0,423	0,273	0,655
	Resto	-0,731	0,246	8,837	1	0,003	0,482	0,297	0,780
	Recurrencias no	1,153	0,188	37,600	1	0,000	3,168	2,191	4,579

Tabla LV. Supervivencia cáncer de esófago: 5 Variables en la ecuación. Paso 1 (sin demora).

En el segundo paso la nueva ecuación tiene un -2 log de la verosimilitud de 5764,498 siendo factores pronósticos positivos la demora mayor de 40 días, los AC y la actitud terapéutica como los tratamientos combinados y el resto de tratamientos; mientras que vuelven a aparecer como factores pronósticos negativos la edad superior a 65 años, los tumores diseminados y los tratamientos paliativos. Tabla LVI.

En el modelo final (-2 log de la verosimilitud de 6135,809) sólo aparecen como factores pronósticos negativos la edad para aquellos sujetos mayores de 65 años (OR=1,228; IC: 1,028; 1,467), si bien con una $p=0,024$, y los tumores diseminados que presentan el doble de riesgo de mortalidad que los localizados (OR=2,105; IC: 1,662; 2,667); en este último caso la significación estadística es importante ($p<0,0001$). Tabla LVII.

		B	ET	Wald	G1	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 2 Sin recurrencias	Edad (>65)	0,250	0,093	7,223	1	0,007	1,284	1,070	1,541
	Demora >40 días	-0,628	0,093	45,634	1	0,000	0,533	0,445	0,640
	Extensión			34,331	2	0,000			
	Regional	0,199	0,109	3,329	1	0,068	1,220	0,985	1,511
	Diseminado	0,704	0,123	32,933	1	0,000	2,021	1,589	2,570
	Histologías			16,117	2	0,000			
	AC	-0,363	0,114	10,096	1	0,001	0,695	0,556	0,870
	Otros	0,219	0,133	2,722	1	0,099	1,245	0,960	1,614
	Actitud terapéutica			104,016	5	0,000			
	Radioterapia	0,391	0,201	3,788	1	0,052	1,478	0,997	2,190
	Quimioterapia	0,508	0,179	8,094	1	0,004	1,663	1,171	2,360
	Paliativos	1,069	0,135	62,978	1	0,000	2,912	2,236	3,791
	Tratamientos combinados	-0,185	0,138	1,795	1	0,180	0,831	0,634	1,090
	Resto	-0,059	0,174	0,114	1	0,736	0,943	0,670	1,327

Tabla LVI. Supervivencia cáncer de esófago: 5 Variables en la ecuación. Paso 2 (sin recurrencias).

De la misma manera en este modelo definitivo aparecen como factores pronósticos positivos la histología (AC) y algunas actitudes terapéuticas como son la cirugía, los tratamientos combinados y el resto de tratamientos. Así los AC presentan hasta un 26% menos de riesgo que los CCE (OR=0,739; IC: 0,594; 0,918). Por otro lado la cirugía aparece como una posibilidad a tener en cuenta de forma consistente, pues tiene un 50% de riesgo menos que la opción de no tratar (OR=0,483; IC: 0,315; 0,74) si bien con una $p=0,001$. Pero también aparecen como opciones válidas los tratamientos combinados (OR=0,39; IC: 0,252; 0,602) y el resto de tratamientos (OR=0,473; IC: 0,293; 0,765), con un 60% y un 50% menos de riesgo respectivamente que los pacientes a los que no se les aplicó ninguna terapia.

Por lo tanto sin considerar la demora y las recurrencias, son factores pronósticos negativos para los pacientes con cáncer de esófago la edad mayor de 65 años y los tumores diseminados, mientras que son factores pronósticos positivos la histología tipo AC y si se les ha aplicado cirugía, tratamientos combinados o el resto de tratamientos.

Tabla LVII.

		B	ET	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 3 Sólo 4 variables	Edad (>65)	0,205	0,091	5,123	1	0,024	1,228	1,028	1,467
	Extensión			40,101	2	0,000			
	Regional	0,193	0,106	3,282	1	0,070	1,212	0,984	1,493
	Diseminado	0,744	0,121	38,048	1	0,000	2,105	1,662	2,667
	Histologías			11,696	2	0,003			
	AC	-0,303	0,111	7,457	1	0,006	0,739	0,594	0,918
	Otros	0,172	0,128	1,803	1	0,179	1,187	0,924	1,525
	Actitud terapéutica			108,495	6	0,000			
	Cirugía	-0,728	0,218	11,167	1	0,001	0,483	0,315	0,740
	Radioterapia	-0,488	0,264	3,424	1	0,064	0,614	0,366	1,029
	Quimioterapia	-0,362	0,251	2,076	1	0,150	0,696	0,425	1,139
	Paliativos	0,327	0,218	2,256	1	0,133	1,387	0,905	2,125
	Tratamientos combinados	-0,943	0,222	18,074	1	0,000	0,390	0,252	0,602
	Resto	-0,748	0,245	9,338	1	0,002	0,473	0,293	0,765

Tabla LVII. Supervivencia cáncer de esófago: 4 Variables en la ecuación. Paso 3 (sin demora ni recurrencias).



DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

A.DISCUSIÓN DE SUJETOS Y MÉTODOS

15 SUJETOS Y MÉTODOS

15.1 DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la CAM, ofrece información de una población superior a los dos millones de personas.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (léase historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología Médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se une los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro ²⁷⁶.

En Europa son registros similares en cuanto a la población que abarcan el EURO-CARE-3 ¹² y el *General Practitioner Research Data Base* ¹⁹⁹ de los anglosajones, con cerca de 2 millones cada uno. En el continente americano los más importantes son el ya conocido del *SEER* ⁸ y el canadiense (Canadian Cancer Statistics) ²⁷⁷. Otros dos registros que abarcan una gran población son el sueco (Epidemiologiskt Centrum Socialstyrelsen a través del *Swedish Cancer Registry*) ²⁷⁸ y el correspondiente a la provincia china de Henan ²³, ambos con 9 millones de personas en seguimiento.

Los dos principales métodos para disminuir las muertes por cáncer son en primer lugar reducir el número de casos nuevos cada año (la incidencia) o prevención primaria, y en segundo lugar aumentar por todos los medios disponibles la supervivencia y cura en aquellos pacientes en los que ya se ha desarrollado cáncer, por medio de diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento ²⁷⁹.

Por lo tanto toda la información que se aporte acerca de la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad, se convierte en el instrumento más útil para el control de la misma, junto con los datos referentes a la incidencia y la mortalidad ²⁷⁹.

Los mejores resultados en cuanto a supervivencia se refiere los proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque normalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de

investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos, siendo este número en muchos casos no superior a 100, lo que ya de por sí implica un arduo esfuerzo por parte del equipo investigador el llegar a alcanzar esa cifra ^{205-206,228-229,238-245,250-257,280}.

Una vez que los resultados son buenos se incluyen en estudios más amplios como los metanálisis ^{200,227,234}, y cuando en este tipo de estudios los resultados siguen siendo favorables se incorporan a la práctica clínica rutinaria ²⁷⁹.

Cuando ya se han extendido y hay una aceptación más generalizada de estos cambios, es necesario volver a evaluarlos en poblaciones mayores. Es aquí donde los registros nacionales e internacionales de cáncer juegan un papel fundamental ^{8,12,199,263-264,277-279}.

Las tasas de supervivencia que ofrecen los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. La información que aportan es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, ya que se necesita un esfuerzo adicional para consensuar definiciones de las enfermedades que sean comparables, que haya un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, y que se sigan métodos de análisis similares para que se puedan comparar los resultados obtenidos sobre las supervivencias de las diferentes poblaciones ²⁷⁶.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 1995 ^{12,279}.

Por todas estas razones, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles ^{267,281}.

En nuestro caso, el SIDC de la Comunidad Autónoma de Madrid es un registro de tumores hospitalario como ya se ha comentado, que lleva en marcha desde el año 1989, y que por esta razón tiene sus ventajas y sus inconvenientes ²⁶³.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica^{263,268}.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En estos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Estos registros multi-institucionales intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores²⁸².

La peculiaridad de nuestro registro, y en ello radica su importancia, es que todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se puede ni se debe calcular incidencias, que existe el sesgo de selección de los pacientes, aunque obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio, con lo cual los resultados no son extrapolables a la población²⁻³.

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo, en nuestro caso, consumo de alcohol y tabaco, dieta, obesidad, reflujo gastroesofágico, hernia de hiato, esófago de Barret o consumo prolongado en el tiempo de opio o fármacos relajantes del esfínter esofágico inferior, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros²⁶³.

15.2 CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS

La agrupación de las variables se ha realizado con el fin de marginar la dispersión de los datos, como ocurre con la histología, la localización, la extensión y la edad en mayor y menor de 65 entre otras, como se ha comentado con anterioridad.

Sin embargo, existen variables modificadas para conseguir una mayor información de los datos del registro o cuyo concepto es importante definir para evitar confusiones:

La extensión tumoral

Se ha modificado para evitar la dispersión de los datos en el análisis de Cox, primeramente eliminando los casos “*in situ*”, puesto que dadas las características del registro son pocos los casos (4), y además no se incluyó en el análisis la respuesta “Desconocido”, dado que al ser imposible determinar el porcentaje real de esta

categoría en las otras tres (local, regional y diseminado), se optó por trabajar con los datos reales conocidos y confirmados, y así la población total fue de 711 casos (obviando entonces los 10 desconocidos que representan menos del 1,5% del total de la población inicial de 725).

La histología

Algo similar sucedió con la histología donde en la variable “histologías agrupadas”, que fue la que se usó para el análisis de supervivencia, los 3 casos diagnosticados exclusivamente por la clínica, aunque en un primer momento se describieron, posteriormente al cruzar esta variable con el resto no se tuvieron en cuenta, pues al faltar más datos (de esos 3 casos) no entraron en el análisis tanto en el bivariante como en el de supervivencia y el Cox.

Los TPM

La mayoría de los trabajos manejan la definición de TPM de Warren y Gates^{268,283} cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC²⁶⁵.

Recurrencias

Se define recurrencia como “tumor que se desarrolla en el mismo sitio que el primario dentro de los 5 primeros años tras la finalización del tratamiento inicial”²⁶⁸. Aunque algunos autores engloban en el término recurrencia tanto aquellas que se producen en el sitio inicial como la afectación ganglionar e incluso las metástasis a distancia²⁸⁴⁻²⁸⁷. Esto añade serias dificultades a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes resultados.

Así para Kim et al las recurrencias se clasifican por un lado en locorregionales, metástasis linfáticas, recurrencias de la anastomosis, y por otro lado a distancia donde se incluirían las metástasis hematógenas, pleurales y siembras peritoneales²⁸⁴.

Cheng et al²⁸⁵, al igual que Hulscher et al²⁸⁶ distinguen tan sólo entre locorregionales y a distancia, si bien el primero a estas últimas las llama hematógenas, ya sea porque producen metástasis hepáticas, óseas o pulmonares. Nakagawa et al además de estos dos tipos reconoce un tercero que denomina “otros” donde incluye las metástasis pleurales o las que acontecen en el lugar de la gastrostomía²⁸⁷.

Nuestro concepto de recurrencia es evidentemente muy amplio, no diferencia entre recurrencia verdadera (exclusivamente en el mismo sitio del tumor registrado), afectación ganglionar y metástasis; únicamente nos informa que el paciente vuelve a tener “tumor”.

Sin embargo, el análisis de los datos con esta variable puede ofrecer resultados entran dentro de los rangos encontrados en la literatura. Por tanto creemos justificado el uso de esta variable como primera aproximación al estudio de las recurrencias en el cáncer de esófago.

La supervivencia

La supervivencia de un paciente de cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas^{272,288-289}.

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 y a los 10 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario²⁷².

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor²⁶⁸.

Esta supervivencia causa específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable²⁸⁸.

Así pues se ha desarrollado el concepto de Supervivencia relativa que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general^{279,290}. Tiene como objetivo evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios de la misma manera que lo hace el SEER^{282,289}.

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

El cáncer de esófago tiene como principal característica una supervivencia más bien corta, por lo que a pesar de que la supervivencia global es muy diferente de la supervivencia causa específica, debido a esa elevada mortalidad causa específica, la

supervivencia sólo del tumor está muy próxima a la global. En cualquier caso esto implica una pobre esperanza de vida para estos pacientes.

También hay que considerar que estos pacientes por la edad a la que aparecen estos tumores, suelen presentar serios problemas cardiovasculares y pulmonares a los que hay que añadir los debidos al efecto de sus hábitos de fumar y beber (presentes en muchos casos) con lo que tienen una alta tasa de muerte por causas relacionadas directamente con el tumor^{79,83,88}, pero también es importante la mortalidad sólo debida a estos factores.

El problema de dilucidar qué supervivencia es atribuible al cáncer y cuál a estos dos factores, supone una dificultad añadida a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes estudios. Este problema en el presente trabajo se ha tratado de corregir diferenciando claramente la mortalidad debida expresamente al tumor de la debida a otras causas^{263,268}.

15.3 DE LOS TUMORES DEL ESÓFAGO

Los casos que han sido incluidos en nuestra base de datos son aquellos pacientes que presentaron un tumor que fue codificado en sus primeros 3 dígitos como C15, así como sus sublocalizaciones determinadas por el cuarto dígito de la debida a otras causas^{61,263}.

Con el fin de facilitar el análisis estadístico y siguiendo estrictamente criterios anatómicos clásicos⁴¹⁻⁴², se unificaron los datos del esófago cervical (C15.0) con los del tercio superior (C15.3), así como los del esófago torácico (C15.1) con los del tercio medio (C15.4) y los del esófago abdominal (C15.2) con los del tercio inferior (C15.5), resultando la variable de tercios ya descrita.

Estos criterios son universalmente aceptados, y aunque tienen su plausibilidad biológica, sería más propio siguiendo a la American Joint Committee on Cancer²²², (clasificación aceptada por muchos autores entre ellos bastantes cirujanos⁴⁴⁻⁴⁶), distinguir a su vez tres porciones en el segmento más largo (el torácico): el esófago torácico superior, el torácico medio y el torácico inferior. El problema de esta subclasificación más completa y exacta, es que a la hora de publicar los datos no está universalmente adoptada, lo que supone más dificultades a la hora de poder comparar en la literatura.

Por otro lado, dado que el SIDC no recoge esta diferenciación (siguiendo a la CIE-O3), sería prácticamente imposible distinguir dentro de los casos clasificados como torácicos, cuáles pertenecen al segmento superior, cuáles al medio y cuáles al inferior, si ni siquiera el cirujano o el clínico lo ha establecido así en la historia clínica ²⁶⁵.

La mayor controversia a nivel mundial se debe a la unión esofagogástrica (UEG). Aquí los tumores distales del esófago pueden crecer hacia abajo y envolver el cardias, y de forma similar los tumores de la UEG pueden extenderse al esófago distal, por lo que es fácil que se solapen y muy difícil determinar la localización exacta del tumor ⁷⁶.

Es una zona muy conflictiva (podría describirse como “tierra de nadie”) incluso para los propios cirujanos, puesto que los torácicos tratan a todos los tumores de la UEG como si fueran esofágicos en su origen, y a su vez los cirujanos generales y digestivos los abordan como si fueran cánceres gástricos ²⁹¹.

Así pues, para tratar de aclarar la situación en la Conferencia de Consenso entre la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico y la Sociedad Internacional de Enfermedades del Esófago en 1997, se acordó que era necesario establecer una definición y una clasificación claras de todos aquellos tumores que se localizaran en esa UEG ²⁹².

En este sentido Siewert et al propusieron la clasificación que está más aceptada universalmente. De hecho primero definieron a los tumores de la UEG como aquellos que se encontraran dentro de una zona que incluyera 5 cm. por encima y por debajo del cardias.

Hecha esta aclaración distinguían 3 tipos de tumores: tipo I, los AC del esófago distal con metaplasia intestinal que pueden infiltrar la UEG desde arriba; tipo II, los verdaderos carcinomas del cardias que provienen del epitelio del cardias o presentan pequeños segmentos de metaplasia intestinal en la UEG, también llamados “carcinomas de la unión”; y el tipo III que son carcinomas gástricos subcardiales que invaden la UEG y el esófago distal desde abajo ²⁹².

Como este mismo autor demostró, los tipo I son los únicos que deberían considerarse específicamente del esófago, pues estudios y programas específicos de vigilancia y control de estos tumores han conseguido diagnosticarlos en estadios más tempranos y permitir realizar cirugías más localizadas, e incluso tratamientos endoscópicos ²⁹³⁻²⁹⁴.

Siewert reconoce que los tumores tipo III no presentan ninguna duda pues deben ser tratados como tumores gástricos ²⁹⁴. Sin embargo no sucede lo mismo para los tipo

II, puesto que si él mismo dice que estos cánceres parecen comportarse más como si fueran gástricos (sólo el 10% tienen metaplasia intestinal y las metástasis linfáticas son preferentemente en los ganglios celíacos), otros autores en revisiones más recientes (De Meester et al ⁷⁶) señalan que los tipos I y II de Siewert deben estar unidos ²⁹⁵.

Para justificarlo y siguiendo a autores como Blot et al ²⁹⁶, hay que destacar que estos AC (tipo I y II de Siewert) comparten características epidemiológicas comunes como son su aumento espectacular en los últimos años frente a los tipo III y subcardiales que han disminuido en los países desarrollados de occidente, así como el aumento de ese tipo de tumores en pacientes con RGE y con IMC elevado, hecho que es más propio de los AC esofágicos ²⁹⁵.

Por otro lado las localizaciones linfáticas más frecuentes en los tumores distales del esófago y los de la UEG, son los ganglios parahiatales y los paraesofágicos. Estos ganglios deben incluirse en toda resección quirúrgica de este tipo de tumores, y dado que Siewert et al coinciden en este hecho, parece más lógico considerarlos como el mismo tipo de tumor ²⁹⁵⁻²⁹⁷.

Por todas estas razones consideramos que lo más propio sería que los tumores I y II de Siewert estén incluidos entre los AC esofágicos, si bien en nuestro estudio dado que no ha habido consenso hasta el momento, se catalogan como AC esofágicos aquellos que los cirujanos (ya torácicos, ya digestivos) y clínicos hayan considerado como tales.

B.DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

16 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La población de cáncer de esófago objeto de estudio se mantiene constante a lo largo de los años que constituyen el periodo a analizar, pues si bien asciende en el segundo sexenio para luego descender en el último, hay que tener presente que éste no ha concluido en el momento de cierre de recogida de datos y es muy probable que el número de casos registrados aumente pudiendo alcanzar al anterior. Pero sólo con estos datos no se puede hablar de tendencias; a pesar de eso coincidimos con otros registros occidentales, en zonas de alta incidencia, que destacan un incremento de este tipo de tumores, como el americano o la IARC en Europa ^{8,14,296}.

16.1 EDAD

La edad media de nuestra población, ($64,2 \pm 11,8$), coincide con la encontrada en la mayor parte de las publicaciones revisadas ^{8,14,213,236,239,267,298}, que la sitúan entre los 60 y 70 años, aunque en algunos estudios y revisiones más recientes se pueden encontrar edades más tardías como en el General Practitioner Research Data Base (GPRD) donde en 2 millones de personas del Reino Unido se encontraron 909 casos de cáncer de esófago de los que el 40% aparecían en la década de los 70-79 años ¹⁹⁹.

Este hecho parece ser más frecuente en los países desarrollados, pues cuando se recogen los datos de aquellas zonas de máxima incidencia de este tipo de tumor a nivel mundial, la edad media baja en una década más (50-60 años) como sucede en China, Irán o Sudáfrica ^{108,299-300}.

Sin embargo el mayor registro de tumores esofágicos del mundo en la provincia de Henan en China confirma lo mismo que ya se registra en la esfera occidental, y es que este tipo de tumores aumenta con la edad (por lo menos hasta los 85 años), situándose a nivel mundial las décadas de 60-70 y de 70-80 como de máxima incidencia para el cáncer esofágico ³⁰¹.

Los datos del SEER muestran la mayor tasa de incidencia en el grupo 65-74 con la tercera parte de los casos en esa década ²⁹⁸. En nuestro estudio el decenio con más casos (33%) fue el de 55-64 años.

16.2 SEXO

El cáncer de esófago en nuestro estudio fue más frecuente en los hombres, 643 casos (88,7%) que en las mujeres, que suponen el 11,3% del total (82 casos) hecho que concuerda con la epidemiología típica del cáncer de esófago³⁰²⁻³¹³.

La razón de sexo fue de 7,84:1.

En China con datos del Hong Kong Cancer Registry, Yee et al³⁰² en el periodo de 1984 a 2003 registran 10.751 casos de tumores esofágicos con una ratio de 4,1:1. Samadi³⁰³ en Irán (2000-2004) encuentra una proporción de 2,3:1. Cherian³⁰⁴ en India (1984-2004) notifica 2,2:1. En Sudáfrica en la región de Transkei, Makaula³⁰⁵ refiere una ratio de 2,4:1. En Kenia en el valle del Rift, Wakhisi³⁰⁶ declara la proporción más baja (1,5:1). En estas zonas que son de las más castigadas del planeta se comprueba que la razón de sexo es mucho menor que en nuestro estudio.

Hay varias explicaciones a este hecho. La primera que son zonas donde todavía sigue predominando claramente el CCE, dato con el que coincidimos. La segunda y más importante es que este tumor aquí es tan predominante que ocupa la primera posición entre todos los cánceres registrados, aunque esto es así en Henan no lo es en Hong Kong donde predominan otros tumores que también encabezan el ranking en el mundo occidental como son pulmón, hígado, colon-recto y estómago. Sin embargo como ya destacara Jin et al²³, se está produciendo una transición en la provincia de Henan con descenso de los tumores esofágicos, estabilización de los gástricos y aumento de los hepáticos.

Una tercera explicación es la que argumentan algunos autores, que atribuyen esta elevada prevalencia de tumores esofágicos en ambos sexos, no sólo a hábitos alimenticios concretos ya descritos, sino también a un bajo nivel socioeconómico¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Esto determina que cuando el estatus socioeconómico es bajo (junto con otros factores) la ratio hombre/mujer disminuye y en algunas zonas llega incluso a igualarse.

Sin embargo como ha sucedido en Hong Kong y en otras zonas de China donde ha habido un mayor desarrollo económico la razón de sexos vuelve a elevarse por ser los hombres los que más casos presentan³⁰². Así Zhang³⁰⁷ en revisiones más recientes refiere para la provincia de Zhejiang en el periodo 1990-2001 una ratio 5,2:1. Este mismo autor para el periodo 1970-2001 encuentra una proporción total de 5,5:1, lo que supone una de las mayores ratio hombre/mujer en el continente asiático, estando todavía muy por debajo de la marcada por nuestro estudio.

Por otro lado tampoco la ratio hombre/mujer en el mundo desarrollado es igual en todos los países. El único dato compartido es la predominancia de los varones. Whiteman³⁰⁸ en Australia (2001-2005) recoge la cifra más elevada (8,9:1). Pero en Europa occidental, en los países donde parece haber habido un mayor incremento de este tipo de tumores esa proporción es mucho menor. Así Langergren³⁰⁹ en Suecia (1994-1997) encuentra una razón que es la mitad de la anterior (4:1). Jones en el Reino Unido³¹⁰ (1994-2000) halla una proporción de 1,8:1, posiblemente la más baja en Europa.

Parece haber un patrón geográfico claro pues en los países mediterráneos como el nuestro la ratio vuelve a elevarse. De esta manera en Francia, Remontet³¹¹ (2000) notifica 5,5:1. Gallus³¹² en Italia y Suiza (1992-1999) refiere 7,9:1. Estas últimas cifras son muy similares a las nuestras, sobre todo las de Italia. Se ha postulado que pudiera haber una influencia beneficiosa de la dieta mediterránea sobre los tumores esofágicos, pero el efecto beneficioso lo sería para ambos sexos³¹³.

Por lo tanto debe haber algunos factores que en algunos países incidan directamente sobre los varones. Así este menor número de casos en las mujeres se ha atribuido clásicamente al mayor consumo de alcohol y tabaco entre los hombres^{37,81,86-88}. Pero como se ha comprobado estos no parecen ser los únicos factores a tener en cuenta.

En los Estados Unidos de América se constata un alarmante crecimiento de estos tumores en general, y del AC en particular. Greenlee²²⁴ en el año 2001 registra una ratio de 3:1, mientras que Jemal¹³ en el 2007 encuentra 3,5:1. Todos estos datos facilitados por el SEER confirman que cuando en un país donde antes este tipo de tumores era poco frecuente y ha habido un aumento constatado de estas neoplasias (más concretamente de un tipo histológico de ellas) hay que relacionarlo con otros cambios epidemiológicos que se estén produciendo en el país.

En este sentido autores como Pera³¹⁴ o Wei³¹⁵ relacionan este aumento directamente con la epidemia de obesidad que sufre Norteamérica. Esta obesidad sumada al hábito tabáquico (ha sido más frecuente en los hombres en el siglo XX) y a cambios en la dieta (con menos frutas, vegetales y cereales) podría explicar esa predominancia en varones.

Sin embargo para tener una visión más completa del problema es necesario incluir en la ecuación la etnia. Así se comprueba que para los norteamericanos varones de raza negra, que son los que han tenido más riesgo de desarrollar cáncer esofágico (si bien

CCE) hasta 1980, se han caracterizado por presentar como principales factores de riesgo el alcohol y el tabaco, la poca ingesta de frutas y vegetales, y el estatus social bajo con pocos ingresos ³¹⁶. Estos dos últimos coinciden como factores de riesgo para los chinos, los iraníes y los sudafricanos.

En el caso de España a pesar del posible efecto protector de esa dieta mediterránea ³¹³, parecen tener más peso el hábito tabáquico y sobre todo el alcohol que unidos a un bajo nivel socioeconómico podría explicar en parte esa mayor predominancia en varones en nuestro país, como ya señalara Cayuela a principios de los años 90 ³⁷, y confirmara Castellsagué ³¹⁷ a comienzos de esta década demostrando el efecto beneficioso de dejar de fumar y de beber sobre los cánceres esofágicos.

Este hecho ha sido refrendado recientemente por Aragonés et al, donde al alcohol y al tabaco, hábitos más frecuentes entre los hombres españoles, se suma la obesidad y la dieta pobre en frutas y vegetales ³¹⁸.

Durante los años de nuestro estudio la proporción entre hombres y mujeres fue disminuyendo. El número de casos en varones aumentó en el segundo sexenio, pero también lo hizo el de mujeres, y también sucedió lo mismo en los últimos años de seguimiento, siendo las diferencias entre sexenios no estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Esta tendencia se viene observando desde principios de los 80. Zhang ³⁰⁷ en la provincia china de Zhejiang comparó las ratio entre sexos en tres periodos: 1970-1981, 1980-1989 y 1990-2001, encontró que esa proporción entre sexos iba disminuyendo (6,81:1; 5,35:1 y 5,21:1 respectivamente para cada uno de los periodos señalados).

He et al ³¹⁹ hicieron lo mismo durante los años 1974-1996, pero en el cantón de Cixian (en la provincia de Hebei que limita con Lixian, provincia de Henan) donde el registro de tumores esofágicos sigue siendo el más alto del planeta, obteniendo unas ratio de 1,57:1; 1,56:1 y 1,35:1 para los años 70, 80 y 90 respectivamente.

Para estos autores este cambio en la proporción de sexos se debería a una mejor alimentación a base de más fruta y verdura en la dieta, una mejora en la calidad del agua de consumo, así como el no comer alimentos con moho. Sin embargo como reconoce He en artículos más recientes no encuentra explicación al hecho de que esta disminución de la ratio se haya producido en las zonas montañosas mientras que en los valles y llanos no ³²⁰.

Por otro lado los estudios realizados por el equipo de Blot ¹¹³⁻¹¹⁴ a principios de los años 90 no demostraron una eficacia significativa al administrar combinados

multivitamínicos, aunque el beneficio era evidente, lo cual concuerda con Zhan y He en que una carencia vitamínica por déficits nutricionales puede estar implicada en la génesis de este tipo de tumores. Si bien el concurso de múltiples factores en esa génesis parece evidente, el que algunos como el alcohol y el tabaco disminuyan su consumo en los hombres redundaría en una equiparación de la proporción entre sexos.

En el mundo occidental esa equiparación entre hombres y mujeres también se está produciendo, aunque más ligeramente. Así para Lepegue ³²¹ en Francia hay una tendencia a la baja en los varones a padecer tumores esofágicos, que alcanza el 2% de diferencia en el periodo 1980-2000. Esto se debería a los cambios en cuanto al consumo de tabaco y alcohol en ambos sexos entre otras razones.

Bosetti ³²² en un estudio reciente plantea que también intervendrán además del tabaco y del alcohol otros cambios que ha introducido el hombre en su vida diaria, como son las variaciones en la nutrición, en la dieta y también en el ejercicio físico. Este hecho es válido incluso para países como España o el Reino Unido que a principios de los 90 habían registrado un incremento alarmante para este tipo de tumores en los varones (para Escocia, Inglaterra y Gales también en las mujeres) ³²³.

Este mismo autor reconoce que más que un incremento en el número de casos entre las mujeres, lo que se ha producido es una leve disminución en los hombres, con un cambio porcentual anual (APC) de -1,1%.

Ries et al ²⁶⁷ sin embargo encuentra variaciones importantes en Estados Unidos en el periodo 1975-2003. Así describe un APC de 0,7% para los hombres y -0,4% para las mujeres. Coincidiendo con lo que apuntaba Bosetti se ha producido un descenso en la incidencia de los tumores esofágicos en los varones al final de ese periodo.

Es de destacar que en estas estadísticas (SEER) hay variaciones étnicas importantes. Mientras que los hombres de raza blanca presentan un APC de 1,6% para el mismo periodo, las mujeres blancas no han experimentado ningún cambio. Por otro lado los varones de raza negra presentan un claro descenso pasando de un APC de 1,1% (1975-1986) a -4,4% (1986-2003). Este descenso es más marcado entre las féminas negras pues pasa de 9,9% a -2,6% para los mismos periodos.

Para poder explicar todos estos cambios es preciso considerar la influencia no sólo de las variaciones en el consumo de tabaco y alcohol que ha habido en los últimos 30 años, sino también la aportación de la introducción de dietas más saludables para parte de la población.

Sin embargo hay un hecho en el que coinciden la mayoría de los autores revisados, y es que tener un nivel socioeconómico bajo, alto consumo de tabaco y alcohol junto con una dieta pobre en frutas y verduras supone un alto riesgo para este tipo de tumores^{308,311-318}.

En los últimos años se está teniendo muy en cuenta el papel que pueda jugar la obesidad en estos cambios de patrón en cuanto a los tumores esofágicos se refiere en el mundo occidental. Para los norteamericanos este es el mayor problema que tienen. Sin embargo este aumento en el sobrepeso no explicaría por sí solo la mayor tendencia que tienen ahora los hombres blancos.

En este sentido recientes estudios³²⁴ predicen que para el 2010 serán obesos el 35% y el 36% de los hombres y las mujeres blancos respectivamente, y el 33% y el 55% de los hombres y las mujeres negros respectivamente. Si fuera tal esa influencia el porcentaje de blancos, blancas y negros es similar, y no sucede así en la distribución de los tumores entre las razas.

Sin embargo sí hay suficiente evidencia actualmente para considerar a la obesidad como un serio factor de riesgo cuando se conjuga con el RGE, la hernia de hiato y el tabaco. Esto es así para el AC en el mundo occidental que preferiblemente asienta en varones blancos^{95-97,101-104,117,308,311-315,317-318}. Por lo tanto esas estimaciones hay que tomarlas como potenciales factores de riesgo, y considerar que es posible que la tercera parte de la población masculina blanca esté en riesgo de padecer esta enfermedad si además posee otros de los factores ya citados.

En España en un trabajo sobre la tendencia temporal de incidencia de cáncer de esófago en Navarra y Zaragoza en el periodo 1963-1990, Lopez Abente et al³²⁵ encontraron un APC de 1,52 para los hombres, al analizar los distintos quinquenios en los que dividió el periodo de estudio. Este APC es similar al encontrado en el SEER para los hombres de raza blanca en el último cuarto de siglo.

El mismo equipo³²⁶ en estudios realizados a principios de los 90 sobre la tendencia de la mortalidad en mujeres debida a tumores asociados al tabaco, encontró que mientras que para los 4 tumores analizados había un claro descenso en la mortalidad en las generaciones posteriores a 1900, para el cáncer de esófago y de laringe había un ligero aumento en generaciones posteriores a 1932.

Este hecho se podría explicar porque la introducción de la mujer en el consumo de tabaco en nuestro país es relativamente frecuente sólo para las últimas generaciones, y por lo tanto la exposición a ese factor ha sido muy baja a lo largo del siglo XX, por lo

que tal exposición no ha podido producir variaciones importantes en las tendencias temporales de estos tumores. Así se explicaría el porqué las mujeres españolas siguen teniendo una de las tasas de incidencia de cáncer de esófago más bajas de Europa ^{323,326}.

En estudios más recientes Borràs et al ³²⁷ describen que no hay aumento de incidencia de cáncer de esófago ni en hombres ni en mujeres, en la población que analizan en el periodo 1980-1996. Sin embargo el mismo autor reconoce que el tabaco, el alcohol y la exposición ocupacional a carcinógenos podrían explicar las tasas altas de cáncer de laringe, de vesícula y del tracto digestivo superior que hay en los varones.

16.3 EDAD Y SEXO

Nuestros datos muestran que la edad de aparición de la enfermedad es 6 años más tarde en la mujer que en el hombre (63,62 años de media en el varón vs 69,73 en la mujer) y que, además, mientras que la proporción de casos en los hombres es semejante antes y después de los 65 años (53% vs 47%), en las mujeres la mayoría de los casos están diagnosticados después de esa edad (el 46% por encima de los 75).

Esas diferencias son parecidas a las recogidas por el SEER para el periodo 2000-2003, pues en este registro si la edad media de diagnóstico de estos tumores para ambos sexos es de 69 años, sólo para los hombres es de 65 y para las mujeres de 72, medias de edad que son similares a las halladas en nuestro trabajo.

Por otro lado los datos aportados por el SEER muestran que los grupos etarios con mayores tasas de incidencia entre los varones son los que van de los 65 a los 85 años, situándose los máximos en 75-79 y 80-84, mientras que en nuestro estudio los grupos más numerosos fueron los de 60-64 y 65-69 para el mismo sexo.

En el caso de las mujeres hay mayores coincidencias con el SEER, pues es a partir de los 70 años cuando se disparan las tasas de incidencia siendo máximas en los grupos 80-84 y mayores de 85, razón por la cual las ratio hombre/mujer más altas se encuentran por debajo de los 70 y son mínimas a partir de los 80 años de forma similar a lo que hemos encontrado en nuestro estudio ²⁶⁷.

Jones et al ³¹⁰, refieren datos similares, destacando que el grupo más numeroso entre los hombres es el de 65-74 años seguido por el inmediatamente anterior y posterior. Sin embargo en las mujeres estos tumores parecen ser más proclives a edades más tardías, pero a diferencia de nuestro estudio que encontrábamos la mayor parte de las pacientes féminas por encima de los 75 años, Jones señala que los grupos más numerosos entre las mujeres británicas con cáncer de esófago son los de 65-74 y 75-84.

Esta tendencia de las neoplasias de esófago a asentarse en pacientes masculinos en edades más tardías que las que nosotros hemos encontrado puede deberse al tipo de tumor, además de otros factores ya indicados, pues en la mayoría de los estudios consultados parece ser que el AC asienta en personas más longevas que el CCE, y por otro lado el AC predomina actualmente en el mundo occidental y en el anglosajón en particular ²⁹⁶. Por eso cuando en la mayoría de los casos de las mujeres, como se detallará después, se encuentran AC es cuando coincidimos en los mismos grupos etarios con la literatura anglosajona revisada.

Sin embargo hay una diferencia sustancial con estas poblaciones que debemos resaltar y que estos mismos autores reconocen ^{267,296,310}. Mientras que parece evidente el aumento en los últimos 30 años de este tipo de tumores en la esfera occidental (incluso para ambos sexos en algunos países como Inglaterra, Irlanda u Holanda), en España se siguen registrando algunas de las tasas más bajas de cáncer esofágico femenino en Europa ^{323,326}, y esto redundaría en que la ratio hombre/mujer en nuestro país siga siendo claramente desfavorable para los varones, sobre todo en los grupos etarios por debajo de los 70 años como hemos descrito en nuestro estudio.

En España los estudios publicados ofrecen datos similares a los obtenidos en nuestro trabajo. Moreno et al ³²⁸, señalan que el grupo mayoritario para los hombres es el de 45-64 años seguido del de 65-84, mientras que para las mujeres el más numeroso es el de 65-84, igualándose las cifras para ambos sexos en los mayores de 85 años de forma parecida a lo que ya hemos reflejado con nuestros datos.

16.4 HISTOLOGÍA

La mayoría de los tumores procedentes de la porción superior del tracto aerodigestivo son carcinomas de células escamosas ²⁶⁷⁻²⁶⁸.

Coincidimos con gran parte de los autores ^{20-29,31,37,40,49,55-58,79-88,106,113-116,220-222,300-307,316-322} en que, según la CIE-O-3, fueron los carcinomas de células escamosas (CCE), 62,1% de la población con 450 casos, los que representaron el grupo más numeroso.

En nuestra población el siguiente tipo histológico lo constituyeron los adenocarcinomas (AC) con 176 casos (24,3%).

También cabe destacar la presencia de dos casos de linfoma (un linfoma maligno y un linfosarcoma) así como un sarcoma SAI. Pero dado su escasa casuística, que se corresponde por otro lado con la encontrada en la literatura, se prefirió agrupar estos tumores en el tercer grupo más numeroso que denominamos “Otros”.

Sin embargo con el grupo mayoritario de CCE no coincidimos con la mayoría de publicaciones en los países desarrollados acerca de los tumores esofágicos. Sí coincidimos en que el CCE ha sido el dominante a lo largo del siglo XX pues había relegado al AC a una representación casi simbólica en el último tercio del esófago.

Sin embargo con la irrupción de la epidemia del AC en el mundo occidental en los últimos 30 años, los tumores de tercio medio e inferior se han igualado en su presentación (40%-45%), siempre a expensas de que en el último tramo del esófago casi todos los tumores son AC. De hecho autores norteamericanos en los últimos años constatan que el AC supone ya más del 50% de los tumores esofágicos en su país con más de 10.000 casos anuales^{267,297-298,329}.

Blot et al ya habían recogido este aumento de incidencia del AC a principios de los años 90 en los EEUU. El mismo equipo con Devesa al frente estableció al final de la década pasada que se había producido un cambio en los patrones de incidencia de los tumores esofágicos fundamentalmente a expensas del aumento de AC y descenso de CCE, sobre todo en los varones blancos norteamericanos²⁹⁶.

Los mismos autores reconocen que en este cambio han influido una serie de factores ya conocidos como son: el tabaco que podría tener un efecto carcinogénico en un estadio temprano del tumor; el alcohol en menor medida pero junto al anterior tiene un efecto aditivo en el AC mientras que en el CCE el efecto de los dos factores es multiplicativo; y la obesidad que al aumentar la presión intrabdominal predispondría al RGE³³⁰.

También se comprueba este incremento del AC a nivel mundial al analizar la variación regional de este tumor en la base de datos de la Incidencia de Cáncer en los Cinco Continentes. Así Corley y Buffer encuentran que las tasas acumuladas de 0 a 74 años para el AC varían desde 0 en Tailandia hasta 0,6 en Escocia para hombres (Intervalo de Confianza al 95%: 0.56, 0.64); y para el CCE de 0 en mujeres no judías en Israel a 1,84 en hombres en Porto Alegre, Brasil (IC 95%: 1.42, 2.26)³³¹.

Parfit et al en Canadá registran un aumento de incidencia de AC para ambos sexos con un incremento anual del 9,5% en hombres y del 4,3% para mujeres. También reconocen que la incidencia de CCE se ha mantenido estable durante los 39 años que ha durado el estudio³³².

McKinney et al declaran un incremento anual en la incidencia de cáncer esofágico del 3% para los hombres y del 2% para las mujeres en Escocia en el periodo 1960-1990. Estos autores reconocen que para ambos sexos las incidencias se han elevado para los

dos tipos de tumores (CCE y AC), siendo reciente el aumento de AC en el caso de las mujeres ³³³.

Wijnhoven et al ratifican este incremento en la incidencia de AC en hombres holandeses de 1978 al año 1997, pasando las tasas ajustadas por edad de 2,4 a 4,8 por 100.000 personas, es decir se duplicaban. Lo mismo pasaba con las tasas de mortalidad partían de 2,7 y llegaban a 5,6 por 100.000 ³³⁴.

Sihvo et al describen en Finlandia en el periodo 1976-1995 un aumento de las tasas de AC de 0,28 a 0,77 por 100.000 personas (casi un 300%) en los hombres, y algo más leve en las mujeres (de 0,08 a 0,11 por 100.000 personas) ³³⁵.

Desoubreaux en Francia en la región de Calvados (una de las zonas con mayor incidencia de cáncer esofágico en territorio francés), declaran tasas de incidencia estandarizadas con la población mundial de 2,4 por 100.000 en hombres y 0,4 por 100.000 en mujeres para el AC ³³⁶.

Newnham et al en Inglaterra y Gales en el periodo 1971-1998 también reconocen un aumento de las tasas de incidencia de AC esofágico de 1,5 a 7,0 por 100.000 hombres y de 0,4 a 1,5 por 100.000 mujeres ³³⁷.

Orengo et al en Italia señalan también un incremento de AC que resulta estadísticamente significativo para mujeres jóvenes (menores de 60 años) y para los hombres mayores de 75 años, con un APC (Annual Percentage Change) de 3,7 y 4,0 respectivamente para el periodo 1986-1997 ³³⁸.

Walter et al describen un aumento del AC en la población sueca en ambos sexos para el periodo 1970-1997, señalando que se ha producido un giro en la tendencia de los tumores esofágicos a favor del AC en detrimento del CCE a partir de 1985 ³³⁹.

Botterweck et al utilizando el Eurocim (una base de datos de incidencia y mortalidad de cáncer de 95 registros de cáncer en Europa), para el periodo 1968-1995 estudia las tendencias de incidencia de AC en 10 países europeos ³⁴⁰.

Sus resultados destacan un incremento de dicha incidencia para Dinamarca, Italia, Eslovaquia y Gran Bretaña (Inglaterra, Gales y Escocia), mientras que para Suiza, Islandia, Francia, Irlanda y Holanda se mantendría estacionaria. Estos datos concuerdan con los anteriores salvo en el caso de Francia (la misma zona Calvados) y Holanda ^{334,336}.

Lord et al en 1998 reconocieron una tendencia creciente en la incidencia de AC esofágico siendo esta tendencia estadísticamente significativa en todos los estados de Australia excepto Sur Australia. Este incremento del AC le lleva a igualarse con el resto

de tumores (sobre todo el CCE)³⁵. Whiteman 10 años después explica este aumento por el efecto combinado de la obesidad, el reflujo gastroesofágico (RGE) y el tabaco³²⁰.

De esta manera coinciden todos los autores que el aumento de incidencia de tumores esofágicos en el mundo occidental se debe sobre todo al incremento, por momentos dramático, del AC en los países desarrollados^{40,59-60,296,329-340}.

Es importante destacar que en China, Zhang³⁰⁷ ya refiere un aumento de AC en su estudio en porcentajes que oscilan entre el 9,5% (1970-1979), 19% (1980-1989) y 16% (1990-2001), porcentajes de AC que se aproximan al nuestro. Para los autores chinos no está claro si ese aumento es per se o es porque ha disminuido el CCE.

Así He³¹⁹⁻³²⁰ añade una cuarta razón a las ya esgrimidas para explicar la disminución del CCE en China (aumento de calidad de agua de consumo, no comer alimentos con moho y polvo, y comer más vegetales y frutas). Esta consiste en la realización de cribados masivos en las poblaciones de riesgo para encontrar carcinomas in situ o displasias en el epitelio esofágico. Esto supondría que una parte de esos tumores no se habría desarrollado porque se hubieran detectado y tratado a tiempo.

En este sentido Wang¹⁰⁶ en Lixian, y Wei¹⁵⁹ en Linzhou, publican casi simultáneamente sendos estudios en los que el primero reconoce la utilidad del cribado por citología endoscópica para el diagnóstico precoz del CCE, y el segundo lo pone en entredicho, ambos para poblaciones de alto riesgo y con muestras similares.

Para el AC y su relación con el Barret (EB) en el mundo occidental también parece haber controversias pues para los británicos la vigilancia endoscópica no es coste efectiva (Garside et al³⁴¹) y para los americanos sí (Shaheen⁵⁵).

De hecho aunque hay varias teorías para explicar el aumento de AC esofágicos en el mundo occidental no hay consenso acerca de una causa única. Así autores como Cherian³⁰⁴ proponen que puede deberse a un aumento real de la enfermedad (bastante probable a tenor de lo revisado), a un sobrediagnóstico por aumento indiscriminado de los cribados en los casos de dispepsia, RGE y EB, o a la actual reclasificación del AC en la unión esofagogástrica que ya se ha comentado^{294-297,329}.

En España sin embargo no se ha podido constatar todavía ese aumento de incidencia de AC como sí ha pasado en el resto de países occidentales. Ya es conocido el posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea. Pero parece más plausible a tenor de la literatura revisada, que otros factores de mayor peso como el tabaco o el alcohol hayan inclinado hasta la fecha la balanza a favor del CCE en nuestro país, sobre todo en los varones^{312-318,326-327, 340}.

De esta manera en los trabajos revisados publicados en territorio español siguen siendo mayoritarios los CCE, si bien las series son más escasas que la nuestra pues muchas de ellas se refieren sólo a registros hospitalarios de un solo hospital y además en periodos de observación más cortos que el nuestro.

La mayoría de las series no superan los 100 casos coincidiendo gran parte de ellas en la predominancia del CCE. En este sentido Tejido ³⁴² en Sevilla, De Castro ³⁴³, Meneu-Díaz ³⁴⁴ y Sánchez-Pernaute ³⁴⁵ en Madrid, Balart ³⁴⁶ en Barcelona, Hernández Lizoain ³⁴⁷ y Torramadé ³⁴⁸ en Pamplona y Valencia Julve ³⁴⁹ en Zaragoza declaran la supremacía del CCE a nivel esofágico en la mayor parte de la península.

Por último es interesante destacar la publicación de Munitiz et al ³⁵⁰, que registran en Murcia la serie más amplia encontrada en nuestro país con 215 CCE y 167 AC, con una proporción de estos últimos tumores que alcanza el 40% aproximándose así a las cifras halladas en la literatura anglosajona.

16.4.1 Histología y edad

El cáncer de esófago es una enfermedad crónica de una larga evolución que por lo tanto aparece en la edad madura en la mayoría de los casos. Pero para cada tipo histológico se distingue un patrón de presentación bien distinto según la edad en nuestro estudio.

El CCE aparece con una distribución gaussiana entre los distintos grupos etarios. Así en los extremos su representación es más bien escasa y en las cuatro décadas centrales (las que van de los 35 a los 75 años) es claramente el tumor dominante.

El AC es la imagen especular del anterior pues domina en los extremos y su representación es mínima en las 4 décadas comentadas. La mayoría de los casos se producen a partir de los 75 años.

El resto de tumores tiene una distribución ondulante a lo largo de los distintos grupos etarios seleccionados, distribución que puede deberse a la gran variedad de neoplasias que abarca este grupo, cada una de las cuales tiene distintas edades de presentación.

Esta distribución que sigue el CCE en nuestro estudio es la clásica y se encuentra en múltiples publicaciones, sobre todo las procedentes de China, India y los países del cinturón del Caspio (Irán). Solamente China con las provincias

de Henan y Lixian sigue aportando más de la mitad de los casos a nivel mundial de tumores esofágicos en general y de CCE en particular ^{301-304,307,319-320}.

La diferencia más importante entre los tumores tipo CCE registrados en estos países y los CCE de nuestro estudio es que la edad media es menor en dichos estudios. Así las cifras van desde los trabajos de Wang ¹¹⁵ con medias de 63 años (muy próximas a la nuestra) hasta el estudio de Wei ³⁵¹ con medias de edad de 58,5 años.

Zhang ³⁰⁷ describe en su estudio epidemiológico en Zhejiang, una evolución en las edades medias de presentación de estos tumores, de tal manera que los pacientes con mayor riesgo de CCE en la década de los 70 eran los que se encontraban entre 50-60 años, mientras que a partir de la década de los 80 son los que tienen de 60 a 70 años los de mayor riesgo.

En toda esta evolución ha debido influir poderosamente el hecho de que la esperanza de vida media en China haya aumentado en los últimos años, además de que se hayan producido algunas mejoras en la alimentación del pueblo chino, pero las poblaciones de las provincias ya comentadas que sigan consumiendo vegetales encurtidos, té caliente, comidas picantes, alimentos con polvo y moho si además se les añade el consumo de tabaco y alcohol siguen estando en gran riesgo de padecer esta enfermedad.

Samadi ³⁰³ en Ardabil (Irán), registra una edad media de 64 años para el CCE, sin embargo su grupo más numeroso es el de los mayores de 70 años. En su estudio no encuentra relación de la mayoría de los casos con el alcohol, tabaco, opio y nivel de educación, siendo el único hecho destacable que el 55% vivía en un área rural.

Cherian ³⁰⁴ en la India encuentra edades medias más bajas que las anteriores pues para el CCE registra el intervalo de 54-56 años y para el AC de 49-58. Aquí vuelve a ser importante la esperanza de vida media así como la costumbre que tienen de mascar betel, que si se unen a los hábitos de riesgo del pueblo chino ya comentados y a un nivel socioeconómico bajo se podría explicar el porqué de esas edades de aparición más tempranas de los CCE y de los AC.

En nuestro estudio son más evidentes las diferencias por la edad e histología si dividimos a los pacientes en mayores y menores de 65 años. Al hacer las ratio entre ambos grupos se comprueba que el CCE es más frecuente

por debajo de los 65, mientras que el AC lo es a partir de esa edad (Ratio menores:Mayores de 65: 1,4:1 y 0,6:1 respectivamente). Tabla XI.

Aunque la explicación a esta epidemia generalizada en el mundo occidental de AC esofágico requiere el concurso de múltiples factores que ya se han comentado, es necesario volver a incidir en el tabaco que parece involucrado tanto en el aumento del AC como en el descenso del CCE, siempre en los países desarrollados.

Así el equipo de Devesa ³³⁰ postula que el aumento de fumadores que se produjo hasta 1960 habría afectado a los estadios más tempranos del proceso carcinogénico del AC, pudiendo haber contribuido al incremento de este tipo de tumor en los últimos 30 años, especialmente en los adultos con más edad.

Por el contrario el descenso del número de fumadores (sobre todo en jóvenes) en los países industrializados desde esa fecha (1960), habría afectado a los estadios más avanzados de la carcinogénesis del CCE no potenciando su efecto como hacía antaño, pudiendo así haber contribuido a su descenso reciente.

Ese mismo equipo partiendo de los datos ofrecidos por el SEER obtiene que para el AC en los hombres blancos norteamericanos los dos grupos etarios con más casos serían el de 65-74 y el de los mayores de 75 por este orden, mientras que en nuestro caso el grupo mayoritario fue el de 75 ó más años.

Corley ³³¹ usando el “Cancer Incidence in Five Continents database”, concluye que de la misma manera que según va aumentando la edad aumenta la incidencia de AC, aunque también disminuye la del CCE sobre todo a partir de los 75 años, coincidiendo nuestro estudio con ambos hechos. Tabla XI.

Lagergren ³⁰⁹ en Suecia encuentra unas edades medias de 64 años para el CCE y 67 para el AC, medias que se aproximan a las nuestras (62,7 años para el CCE y 68,6 para el AC).

En España Torramadé ³⁴⁸ encuentra que la edad media de los hombres es 60,5 años y sorprendentemente la de las mujeres es 57,8 años, diferencias que son estadísticamente significativas. Nuestros datos están próximos en el caso de los caballeros (63,6 años) pero no en el de las damas (69,7 años). La serie de Torramadé presenta diferencias en cuanto a la edad media según tipos histológicos. Los CCE tienen 57,8 años de media vs. los AC 66,3, medias inferiores a las nuestras.

16.4.2 Histología y sexo

En los hombres el 63% de las neoplasias de esófago fueron CCE mientras el 24% eran AC. En las mujeres por el contrario aunque los tumores dominantes siguieron siendo los CCE (57,3%), se constata un aumento de los AC (28%). El tercer grupo de tumores tuvo una representación similar en ambos sexos (13,5% vs.14%).

Estas diferencias se ven más claramente al analizar cuál es el porcentaje hombre/mujer en cada tipo histológico, y así el 89% de los CCE hallados en nuestra población fue en varones frente a un 11% en mujeres.

Los AC también son más frecuentes en el varón (87%) pero aquí se atisba un ligero aumento en las féminas (13%). El grupo “Otros” presenta una distribución de sexos intermedia de los dos anteriores (88% vs. 12%).

Todo esto se traduce en que la ratio hombre/mujer en nuestro estudio difiere en dos puntos enteros entre los dos principales tipos histológicos: CCE y AC (8,6:1 vs. 6,6:1).

Coincidimos con la mayor parte de la literatura revisada en que tanto para el AC como para el CCE, son los hombres los que mayoritariamente presentan estos tipos de tumoración ²⁹¹⁻³⁴⁰.

Sin embargo sí existen variaciones geográficas y raciales de estos dos grupos en cuanto al sexo. Corley ³³¹ refiere que las tasas acumuladas de AC de los hombres afroamericanos en EEUU son 4 veces menores que las de los caucasianos masculinos del mismo país. Igualmente y también para el AC registra que los hombres chinos tienen 3 veces más tasas que los malayos en Singapur.

Pero para el CCE en Norteamérica sucede lo contrario. Son los hombres negros los que han padecido y siguen padeciendo con mayor intensidad esta enfermedad, hasta 6 veces más que los hombres de raza caucásica. En Singapur los chinos presentan tasas de CCE hasta 30 veces más que los malayos.

También hay diferencias significativas entre los hombres escoceses y los ingleses y galeses, teniendo los primeros tasas hasta dos veces superiores a las de los segundos y terceros en cuanto al CCE. Pero para el AC, Inglaterra, Gales y Escocia presentan tasas similares que son hasta 50% más altas que para los hombres irlandeses.

Las diferencias más grandes se encuentran en los extremos. Así las mujeres no judías en Israel o las polacas tienen tasas de CCE que son hasta 180 veces menores que los hombres en Brasil. El extremo opuesto serían las escocesas con tasas muy superiores a hombres suizos o filipinos.

Fernandes et al ³⁵² en una publicación reciente, estudia las tendencias opuestas en incidencia de los dos tipos histológicos mayoritarios del cáncer de esófago en Singapur. Así comprueba que, independientemente de las diferencias étnicas que las hay como ya señalara Corley, el CCE presenta una disminución progresiva en su incidencia tanto para hombres como para mujeres y para todos los grupos étnicos estudiados, explicándolo por la disminución del consumo de tabaco. Sin embargo el AC aumenta fundamentalmente para los hombres, pero también para las mujeres de forma paralela a como se eleva el porcentaje de obesos adultos en Singapur.

El aumento del AC en el mundo occidental entre los hombres blancos preferentemente, suscita un encendido debate en la comunidad internacional. Armstrong y Borman en Nueva Zelanda describieron a principios de los 90 un incremento en las tasas de incidencia de AC de esófago para hombres y mujeres no maoríes en el periodo 1988-1992, similares a las publicadas para hombres blancos estadounidenses para el mismo periodo (2,3 por 100.000 habitantes vs 2,5 por 100.000) ³⁴.

Whiteman ³⁰⁸ en Australia siguiendo los trabajos de Thomas ³⁵³ y Armstrong de los años 90 explica recientemente este aumento por el efecto combinado de la obesidad, el aumento de RGE y el consumo de tabaco entre los varones de raza blanca. A esto hay que añadir la relación inversa del AC con el *H. pylori* que el mismo Corley entre otros autores considera.

Para explicar las diferencias étnicas entre CCE y AC se ha estudiado ampliamente la relación sinérgica alcohol/tabaco. Brown ³⁵⁴ en la década de los 90 consideró que aunque la inmensa mayoría de los CCE y también de los AC se pueden explicar por el uso de alcohol y tabaco, no está claro porqué el consumo excesivo de alcohol y/o tabaco es responsable de que el CCE sea 4 veces más frecuente entre los negros que entre los blancos.

Posteriormente como ya se ha comentado es el tabaco el único que incide de alguna manera en los dos tipos de tumores y el alcohol parece incidir sólo en el CCE. Así Brown ³⁵⁵ en revisiones posteriores trata de explicar esas diferencias

por el distinto consumo de alcohol entre las etnias. De esta manera los blancos parecen tener un patrón de mayor consumo de cerveza y los negros de vino y licores de alta graduación.

Tal vez por ser uno de los grandes productores y consumidores mundiales de vino, España podría incluirse en ese patrón definido para los hombres de raza negra. Sin embargo en países vecinos como Italia y Francia también con gran tradición vinícola sí se está produciendo ese aumento de AC que todavía no se ha constatado entre los hombres españoles. En Italia incluso con un claro descenso del CCE ³³⁸.

En el caso de Francia en la región de Calvados se ha tratado de relacionar con el hábito de consumo de sidra muy extendido en esta zona y además que se toma caliente. En principio Calvados es una región en la que ha dominado el CCE, pero la tendencia desde 1978 a 1995 ha sido la estabilización del CCE y el ligero aumento de AC en los hombres ³³⁶.

Otro elemento a tener en cuenta y en el que coinciden la mayoría de los autores es el nivel socioeconómico. De hecho Brown ³¹⁶ tras analizar alcohol y tabaco, encuentra que tanta importancia como estos dos factores tiene un estatus social más bien bajo que combinado con los dos anteriores implica un riesgo de CCE muy elevado. En esto sí se podría coincidir con nuestra población, pero para ello habría que hacer un estudio ecológico de los hábitos de los pacientes con tumor esofágico.

En este sentido un estudio ecológico en Lixian ha comprobado la importancia del estatus nutricional y del consumo de agua en buenas condiciones. Así Yokokawa ³⁵⁶ no encuentra relación entre el consumo de tabaco, alcohol, vegetales encurtidos y alimentos mohosos con el aumento de las tasas de incidencia de CCE.

Sin embargo sí concluye que una baja ingesta de fruta, vegetales, patatas y carne, así como un consumo de agua en mal estado son más frecuentes en las áreas de alta incidencia de CCE tanto para hombres como para mujeres, coincidiendo así con los trabajos posteriores de He ³¹⁹⁻³²⁰.

Sin embargo sigue sin estar claro porqué las mujeres tanto en nuestro país como en gran parte del mundo no se afectan con tanta frecuencia como los hombres. Sharp ³⁵⁷ en el Reino Unido establece como factores protectores para el CCE en las mujeres el consumo de ensaladas, realizar desayunos ligeros y

consumo de aspirina en aquellos centros donde se administraba. No encuentra relación con el alcohol, aunque sí con los años de hábito tabáquico, y con el consumo de té sobre todo caliente.

Cheng ³⁵⁸ en un estudio similar pero ahora para el AC en mujeres en el Reino Unido, establece que un alto IMC (Índice de Masa Corporal) en la vida adulta de una forma temprana, y un bajo consumo de fruta son factores de riesgo para el AC. También sorprendentemente encontró que la lactancia materna podía conferir un efecto protector, pero el mismo autor reconoce que este dato necesita confirmación por más estudios.

Por último es importante destacar que aunque el aumento de AC ha sido preferentemente en los hombres, ha habido países en donde ha sido en ambos sexos, incluso en algún caso más en las mujeres, e incluso del CCE. Vizcaino ³⁵⁹ encuentra unas tendencias crecientes en el periodo 1973-1995 para los hombres en Dinamarca y Holanda, pero por otro lado en Canadá, Escocia y Suiza sólo para las mujeres.

El mismo autor reconoce que ha aumentado la incidencia de AC en ambos sexos en los EEUU, Canadá, Sur de Australia, Escocia, Dinamarca, Islandia, Finlandia, Suecia y Noruega. En Francia este aumento se ha limitado a los hombres y en Suiza a las mujeres.

Orengo en Italia encuentra que ese incremento de AC en las mujeres, ha sido estadísticamente significativo en aquellas menores de 60 años y en los hombres mayores de 75. Incluso como se comentaba, refiere un descenso significativo en los hombres para el CCE ³³⁸.

Otros autores como Bollschweiler ³⁶⁰ corroboran estos datos, añadiendo que la única excepción a este incremento de los AC en los hombres blancos la encuentra en los países del Este de Europa. Por la literatura revisada y por nuestro estudio podríamos añadir que en España todavía no se ha producido tampoco ese incremento.

En España Aragonés et al ³¹⁸ describen también un patrón geográfico en cuanto al CCE, y registran que la incidencia de este tipo de tumores en la península es de 3 a 10 veces más alta que la del AC. Sin embargo reconoce que la ratio CCE/AC no presenta un patrón geográfico claro. Nuestros datos concuerdan con los de Aragonés sobre todo en el hecho que tanto los CCE como los AC son mayoritarios en los hombres.

16.5 EXTENSIÓN TUMORAL

A la hora de hablar de extensión de los tumores esofágicos es obligado comentar la clasificación TNM. En 1968 la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) publicó la primera edición de la TNM previo consenso y como colofón a más de 7 años de reuniones y acuerdos entre los especialistas. Desde entonces se han sucedido 5 ediciones más (1974, 1978, 1987, 1997 y 2002). A la vez la UICC y la AJCC (American Joint Committee on Cancer) desde la cuarta edición han editado un atlas TNM y varias ediciones de factores pronósticos en el cáncer ³⁶¹.

Todo esto debe ser considerado como una herramienta clínica en busca de un consenso a nivel internacional, pero que a la vez permita la suficiente flexibilidad para que todos los tumores recogidos tengan cabida incluso con las características y particularidades de cada uno. De ahí que se publiquen aparte esos factores pronósticos que no se recogen en la clasificación TNM.

Desde 1977, fecha en que la AJCC y la UICC llegaron a un acuerdo sobre este estadiaje que se ha mantenido hasta ahora (sobre el “T”), ha habido que esperar a 1992 para conseguir lo mismo respecto al estado de los ganglios (N). Sin embargo y a pesar que la clasificación de la M a priori pueda parecer la más sencilla (M0, M1), sigue siendo objeto de controversia sobre todo por la extensión linfática a distancia.

Esto ha llevado a que el concepto clásico de ganglio centinela vuelva a tomar una inusitada relevancia actual, siendo una de las incorporaciones para la próxima edición de la TNM. Esto se ha comprobado para las mujeres con cáncer de mama que tenían un ganglio supraclavicular positivo, siendo consideradas como M1 en la quinta edición, al comprobar que tenían la misma supervivencia que aquellas con múltiple afectación ganglionar axilar (N3), han pasado a ser consideradas de un estadio IV en la quinta edición a un III en la sexta.

De la misma manera Igaki encuentra que las supervivencias en aquellos pacientes con ganglios cervicales o celiacos positivos son similares a otros N1, con lo que plantea que estos pacientes deberían distinguirse de los considerados M1 en el sistema de estadiaje TNM de la UICC ³⁶².

Hay que distinguir entre el estadiaje clínico que es el que se hace a priori con las pruebas clínicas sobre todo las de imagen (cTNM) y el estadiaje patológico que se suele realizar una vez se ha extirpado el tumor y se ha procedido al vaciamiento ganglionar (pTNM).

Así de la misma manera que en el cáncer de colon el número total de ganglios linfáticos resecados puede tener un gran efecto beneficioso en los pacientes en estadio II, pacientes en los que los ganglios positivos no hayan sido identificados, en el cáncer de esófago también parece importante un mínimo de ganglios que permitan al patólogo capturar aquellos positivos que al menos macroscópicamente no lo parezcan. Si para las neoplasias de colon ese número de ganglios se establece en 12, parece haber consenso a nivel internacional que para los tumores de esófago sean como mínimo 6.

En este sentido los cirujanos japoneses defienden la técnica de los 3 campos (linfadenectomía de los 3 campos) que permite diagnosticar y estadiar más correctamente muchos casos. Esta técnica también es seguida por autores norteamericanos que encuentran que hasta el 30% de los pacientes estaban mal estudiados (se les había considerado un estadio IV cuando en realidad eran un III)³⁶²⁻³⁶³.

Wijnhoven³⁶⁴ en Australia encuentra resultados similares cuestionando la TNM y sugiriendo una revisión de la misma. Esto posiblemente se tenga en cuenta para la séptima edición, aunque los autores consideran que el valor de la TNM no es el de una herramienta aislada, sino que debe ser usada en el contexto y junto con otros factores pronósticos para un mejor estadiaje y manejo del tumor.

El *National Cancer Data Base* (NCDB)³⁶⁵ con respecto al cáncer de esófago nos dice que se diagnostican más en estadio IV, lo que implica un mal pronóstico (sobre todo el AC), posiblemente porque este tipo de tumores no den sintomatología en estadios más tempranos, o esa sintomatología sea inespecífica y se considere en el contexto del RGE que muchas veces acompaña a la enfermedad.

Ese mismo NCDB reconoce la amplia aceptación (casi universal) de la clasificación TNM de la AJCC, si bien esta es mejor aceptada para aquellos tumores en los que el tratamiento depende directamente del estadiaje. Cuando el estadiaje no afecta al tratamiento (porque no se pueda tratar o se decida no tratar) o la supervivencia sea muy escasa, la TNM se usa menos. Esto podría ser el caso del cáncer de esófago en el que la supervivencia es muy baja³⁶⁶.

Muchos registros de cáncer como el SEER del Instituto Nacional del Cáncer, usan una estadificación concisa. Este sistema se usa para todo tipo de cáncer y los agrupa en las 5 categorías descritas en sujetos y método (in situ, localizado, regional, distante o diseminado y desconocido). Esta es la que como ya se ha comentado, se ha seguido en nuestro estudio pues es la utilizada por el SIDC, que a su vez considera la variable extensión de forma análoga al SEER.

Casi un 40% de nuestros pacientes estaban en una extensión localizada, el 34% regional y el 26% estaba ya diseminado. In situ tan sólo el 0,5%, esto es 4 casos (2 CCE y 2 AC) que para que no alteraran el análisis estadístico se describieron primero pero luego no se incluyeron en él.

Dado que muchos estudios usan indistintamente la clasificación TNM o la propuesta por el SEER, es conveniente hacer una analogía entre ambas para ver a qué se refieren los autores con los términos que usan en la extensión de los tumores esofágicos.

Así cuando hablan de local parece claro que se refieren al tumor en estadio I-IIA de la TNM. Si usan locorregional es I-III. Si es regional es II-III, y si es diseminado es claramente un estadio IV. Se usan también mucho los términos localmente avanzado (IIA) o regionalmente avanzado (IIB-III) ³⁶⁷⁻³⁶⁹, pero es fundamentalmente para el estadiaje clínico.

Javle ³⁶⁷ en una serie reciente encuentra un 40% de sus pacientes en estadio localizado (como nuestra población), pero a diferencia de nosotros la mayoría se encuentra en un estadio IIB-III o regional (58%).

Lerut ³⁶⁸ refiere en su serie unos porcentajes de 9%, 28%, 28% y 34 % para los estadios I-IV respectivamente, siendo muy superior su cifra de diseminados a la nuestra. Esta serie tiene en común con la nuestra que al tratarse de tumores de la mitad superior del esófago en su mayoría serán CCE como en nuestra población.

Rizk ³⁶⁹ encuentra claras diferencias entre el estadiaje clínico (c-TNM) y el patológico (p-TNM). Así antes de la intervención, el 18% serían localmente avanzados, frente al 82% que serían regionalmente avanzados. Esta situación cambia tras el tratamiento, pues el 41% sería local (como nuestra serie), 27% sería regional y el 12% diseminado (estos dos últimos menos que nosotros).

Para Rizk el tumor localmente avanzado es aquel que no hay evidencia de adenopatía en la tomografía computerizada o en el PET, o T3N1 en la ecografía endoscópica. El tumor regionalmente avanzado es aquel que sí presenta adenopatía en alguna de las pruebas de imagen comentadas, o evidencia de T3 o N1 en la ecografía endoscópica.

De la TNM también es el término “pathological complete response” (pCR) o respuesta patológica completa, que en principio se podría considerar como una curación del tumor porque se hubiera eliminado completamente éste tras el tratamiento aplicado, lo que se llama en la clasificación p-TNM P0 ó 0% de tumor residual tras el tratamiento

³⁶⁹⁻³⁷⁰

Por eso en el caso de Rizk³⁶⁹ como en otros autores, hay un porcentaje de pCR (18%) que se excluiría del estadiaje por no tener un estadio definido. En nuestro caso lo más parecido sería “Vivo sin tumor” en la variable revisiones anuales, pero como esa categoría puede cambiar a “Vivo con tumor” en una revisión posterior (lo que nosotros hemos llamado “recurrencia”) y ese no es el concepto que maneja la TNM, no se puede considerar a la primera como pCR en *sensu strictum*. Por lo tanto, dado que no hemos podido obtener el p-CR no lo consideramos en nuestro estudio.

Tan importante como el estadiaje patológico es el clínico pues de él deriva casi siempre la actitud terapéutica que se elige. Este estadiaje clínico se basa en pruebas de imagen fundamentalmente como son la tomografía de tórax (y abdomen) computerizada, la tomografía de emisión de positrones o PET y la ecografía vía endoscópica. Algunos autores como Vázquez-Sequeiros señalan los beneficios en cuanto a resultados similares y el menor gasto de esta última en comparación con las dos primeras³⁷¹.

Otros autores como Stein³⁷² y Kato³⁷³ señalan que el PET será más ampliamente usado en el futuro en el estadiaje del cáncer esofágico, porque parece que aporta imágenes que por su mejor resolución permiten excluir tumores que aparezcan en órgano sólido a distancia del tumor primario así como metástasis linfáticas, y permita una evaluación temprana de la respuesta de ese tumor primario al tratamiento.

En nuestro estudio no se considera ese estadiaje clínico pues al tener todos los datos de los tratamientos aplicados, el único estadiaje posible es el patológico que será con el que nos comparemos, pues aunque en algunos casos pudieramos llegar a ese estadiaje clínico por inferencia de los tratamientos aplicados, la clasificación que se maneja en el SIDC es la registrada por el cirujano o el patólogo que lógicamente es a posteriori tras tratamiento.

Cao³⁷⁴ en China registra en su serie que el 55% de sus pacientes tienen el tumor localizado, mientras que el 44% se consideran regionales y de acorde a su M sólo el 1% estarían diseminados. La importancia de su muestra es que eran todos pacientes en los que el tumor era en principio resecable (por su estadiaje clínico), y sin embargo en el estadiaje patológico aparece un caso que ya había metastatizado.

Viklund³⁷⁵ en Suecia encuentra unos porcentajes del 20%, 29%, 45% y 7% para los estadios I-IV respectivamente, porcentajes que difieren de los nuestros pues presentamos más localizados y diseminados y menos regionales.

Los datos del SEER ²⁶⁷ para el periodo 2000-2005 muestran que el 24% de los cánceres de esófago eran locales, 30% regionales y el 30% diseminados, quedando un 16% desconocidos. Nuestros datos presentan más tumores locales y regionales y menos diseminados.

En nuestro trabajo sólo tenemos 10 casos desconocidos que representan el 1% de toda la población. De hecho sólo en el grupo de mayores de 75 años donde hay 7 de esos casos tienen cierta representación alcanzando el 5% de dicho grupo. Nuestra casuística es mucho menor en el apartado de “desconocido” que la del SEER, y de hecho los resultados no se alteran si no se tiene en cuenta este grupo.

16.5.1 Extensión y edad

En nuestro estudio la forma localizada fue la más frecuente en todos los decenios excepto para el de 25-34 años que es la extensión regional la dominante. La mayor frecuencia de todas las extensiones ocurre en los grupos mayoritarios que son 55-64 y de 65-74 años. Así de los tumores locales el 32% y el 27% pertenecen a estos dos decenios respectivamente, de los regionales el 33% y el 28% respectivamente, y de los diseminados el 31% y el 37% respectivamente.

A diferencia de nuestra población el SEER ²⁶⁷ para el periodo 2000-2005 señala como mayoritarios a los grupos 65-74 y a los mayores de 75. Nuestros resultados muestran que siguen siendo los tumores localizados los más frecuentes en ambos grupos y destacar que los diseminados ocupan la segunda posición en el decenio 65-74 (como el SEER). Tablas LVIII y LIX. Gráfico 14.

Edad	SEER 2000-2005			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
65-74	25	31,5	29,8	13,7
75 o más	27,6	24,9	23,2	24,4

Tabla LVIII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por decenios. SEER 2000-2005.

Edad	SIDC 1990-2006			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
65-74	35	31,7	32,7	0,6
75 o más	43,3	32,3	23,6	0,8

Tabla LIX. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por decenios. SIDC 1990-2006.

Es conveniente hacer este análisis con el punto de corte que hemos establecido en los 65 años. Así se comprueba que para los menores de esa edad, los tumores locales son la mayoría seguidos muy de cerca por los regionales (39% vs. 36%). Los tumores desconocidos son menos del 1% en los menores de ese punto de corte, y algo más del 2% en los mayores de esa edad.

Esta misma distribución ocurre en los mayores de 65 años (37% vs. 31%) destacando ahora el aumento de los tumores diseminados (28%) que tienen ahora más representación que el grupo de pacientes por debajo de esa edad (23,5%). Tabla LX. Gráfico 15.

No coincidimos con los datos aportados por el SEER ²⁶⁷ donde para los menores de 65 años el grupo más numeroso es el de los diseminados (37%), seguidos por los regionales y a gran distancia los locales. Tabla LXI.

Por otro lado el SEER en los mayores de 65 años refleja que el grupo más numeroso es el de los regionales (28%), pero a muy corta distancia se encuentran los otros dos (26%). Estas diferencias entre ambos grupos etarios se pueden explicar en parte por el aumento del porcentaje de desconocidos del 10% en el primer grupo al 19% en el segundo. Tabla LXI.

Edad	SIDC 1990-2006			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Menor 65	39,5	36,1	23,6	0,8
Mayor 65	37,4	31,6	28,7	2,3

Tabla LX. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por edad. SIDC 1990-2006.

Edad	SEER 2000-2005			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Menor 65	19,5	32,8	36,9	10,7
Mayor 65	26,4	28	26,3	19,4

Tabla LXI. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por edad. SEER 2000-2005.

16.5.2 Extensión y sexo

Nuestros datos siguieron mostrando a los tumores localizados como los más frecuentes tanto en hombres como en mujeres (40%). Sin embargo en estas últimas los tumores regionales están casi a la par que los locales (39%), mientras que en los hombres aunque son también los segundos más frecuentes están a varios puntos de diferencia (34%). Para los caballeros sin embargo hay más diseminados (27%) que para las damas (21%).

Los datos del SEER ²⁶⁷ para el periodo 2000-2005 para los hombres muestran que el 24% de los cánceres de esófago eran locales, 30% regionales y el 32% diseminados, quedando un 14% desconocidos. Nuestros datos presentan más tumores locales y regionales y menos diseminados.

Igualmente el SEER ²⁶⁷ para las mujeres aporta los siguientes porcentajes: el 24% de los cánceres de esófago eran locales, 28% regionales y el 25% diseminados, elevándose a un 21% los desconocidos. Nuestros datos siguen presentando más tumores locales y regionales y menos diseminados.

Dado que parece haber un punto de inflexión en la edad de 65 años en nuestra distribución, es conveniente analizar con más detalle lo que sucede por encima y por debajo de esa edad en cuanto a la extensión para ambos sexos.

Así en los hombres menores de 65 años siguen siendo los tumores locales los más frecuentes (39%), seguidos de los regionales (35%) y a más distancia están los diseminados (25%). Estos porcentajes son mayores para los locales (45%) y regionales (42%) en las mujeres del mismo grupo de edad. Tabla LXII.

Para los hombres mayores de 65 años también siguen siendo los locales los más frecuentes, pero ahora las diferencias con los distintos grupos se acortan (38%, 31% y 29% para las tres extensiones descritas respectivamente). El hecho más llamativo es que aparecen un 2% de tumores desconocidos.

Las mujeres mayores de 65 años tienen una distribución similar a las menores de esa edad, igualándose ahora los tumores locales y regionales (35%), destacando dos hechos fundamentales: primero la gran proporción de tumores diseminados (26%) que doblan al mismo tipo de extensión en las menores de esa edad; segundo encontramos hasta un 4% de tumores desconocidos. Tabla LXIII.

Sexo	SIDC 1990-2006 Menores de 65 años			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Hombre	39,0	35,5	24,6	0,9
Mujer	45,2	41,9	12,9	0,0

Tabla LXII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en menores de 65 años. SIDC 1990-2006.

Sexo	SIDC 1990-2006 Mayores de 65 años			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Hombre	37,7	30,9	29,3	2,1
Mujer	35,3	35,3	25,5	3,9

Tabla LXIII. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en mayores de 65 años. SIDC 1990-2006.

Sexo	SEER 2000-2005 Menores de 65 años			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Hombre	19,6	32,5	37,4	10,5
Mujer	19,0	34,2	34,8	12,0

Tabla LXIV. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en menores de 65 años. SEER 2000-2005.

Sexo	SEER 2000-2005 Mayores de 65 años			
	Local	Regional	Diseminado	Desconocido
Hombre	26,2	28,8	28,0	17,0
Mujer	26,9	26,1	21,8	25,3

Tabla LXV. Porcentajes de los distintos estadios al diagnóstico por sexo en mayores de 65 años. SEER 2000-2005.

Los datos aportados por el SEER ²⁶⁷ muestran también diferencias entre los mayores y menores de 65 años. Los tumores diseminados son de los más frecuentes en ambos grupos en los hombres (ocupando el primer lugar en los menores de la edad marcada, y segundos prácticamente igualados con los regionales que son los más frecuentes en los varones mayores de 65 años).

No sucede así en las mujeres. Así mientras en las más jóvenes sí que los tumores diseminados son mayoritarios, esta extensión es la menos frecuente cuando superan los 65 años. El hecho más destacable es que tanto en hombres como en mujeres mayores de 65 años, se duplican los porcentajes de desconocidos con respecto al grupo de menor edad. Tablas LXIV y LXV.

Todas estas diferencias entre nuestros datos y los del SEER se pueden explicar por varios motivos. En primer lugar el registro norteamericano se correspondería cronológicamente con el último sexenio de nuestro trabajo 2002-2006 y aún así no sería equiparable por ser distintos años.

Nuestro registro presenta más variabilidad por abarcar un periodo más largo (1990-2006), sin embargo no se encontraron cambios estadísticamente significativos a lo largo de ese periodo, con dos hechos destacables: los tumores locales fueron siempre los más frecuente a diferencia del SEER, y los diseminados los que más progresión demostraron a lo largo del tiempo que duró el estudio, pasando de un 20% en el primer sexenio a un 30% en el último.

En segundo lugar es de destacar el gran porcentaje de desconocidos que presentan los americanos sobre todo por encima de los 65 años, que es en lo único en lo que coincidimos (esa tendencia a aumentar con la edad los

desconocidos), pues nuestros porcentajes de esa categoría siempre fueron muy inferiores a los del SEER.

En tercer lugar habría que considerar múltiples factores que confluyen directamente sobre esas estadísticas del SEER como son la etnia, el nivel socioeconómico y el tipo de tumor, algunos de los cuales ya se han comentado.

16.5.3 Extensión e histología

En nuestro estudio el 42% de los CCE eran localizados, el 35% regionales y el 23% diseminados. Por su parte los AC se encontraban localizados el 36%, eran regionales el 34% y diseminados el 28%. Los AC in situ (2) tienen más representación (casi el 2%) entre este tipo de tumores, que los CCE in situ (2 también) que no llegan a representar ni el 1% por la mayor casuística de estos últimos.

Los datos encontrados en la literatura son variables en función fundamentalmente del tipo histológico. Gu et al ³⁷⁶ en el Anderson Cancer Center registra un 94% de tumores en los varones con una edad media de 60 años, siendo su serie enteramente de AC. El 32% estaban en estadio T1, el 25% eran T2 y el 43% T3.

Munitiz ³⁵⁰ refiere que más del 50% de todos los tumores (tanto CCE como AC) se encuentran en estadio III, pero mientras en el AC predominaba el T3N1, en el CCE era el T4N0. Igualmente señala que en su estudio hay más AC en fase T1 (40% vs. 34%) y más CCE en T3 (57% vs. 55%).

Alexandrou ³⁷⁷ en Hong Kong comparando los tumores del tercio inferior del esófago, registra un 22% de AC en estadio IV mientras tan sólo halla un 7% de CCE para ese mismo estadio.

Rohatgi ³⁷⁸ también en el Anderson Cancer Center pero ahora con un estudio que incluye tanto AC como CCE, encuentra diferencias entre ambos tipos histológicos en función de la extensión. Por un lado, de los AC el 55% están en estadio II (similar al local nuestro), 39% en III (regional) y 6% en IV (diseminado). Por otro lado, de los CCE están en estadio II el 76%, en III el 22% y en IV tan sólo el 2%.

16.6 LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización clásica más frecuente de los tumores de esófago ha sido a lo largo del siglo XX el tercio medio o segmento torácico^{49,58,380}. Dentro de este segmento a su vez el tercio medio es el más frecuente. Hay pocos de esos tratados clásicos que señalen al tercio inferior como asentamiento de predilección para estos tumores. Así Pairolero⁴⁶ a finales de la década de los 80 ya señalaba que el 50% asentaba por debajo del hiato esofágico, si bien incluía en este numeroso grupo a los tumores del cardias.

En nuestro entorno también han dominado los tumores de tercio medio como señalan Parrilla et al³⁸⁰ o Mearin³⁸¹ en la década de los 90 en sendas revisiones en las que ya destacaban el aumento de los tumores de tercio inferior.

Nuestros datos confirman esa tendencia al aumento de tumores del tercio inferior, si bien están prácticamente equiparados el tercio abdominal y el torácico con un ligero predominio del primero (24,3% en esófago abdominal vs. 24% en esófago torácico).

El hecho más relevante de nuestra serie es que prácticamente el 40% están catalogados como SAI, lo que implica que en realidad no sabemos cuál es el tercio dominante, y sólo podemos describir el empate técnico ya declarado entre la localización torácica y la abdominal de este tipo de tumores.

Hoy en día es imposible hablar de localización de tumores de esófago y no relacionarla directamente con la histología, de tal manera que como ya se ha comentado los CCE dominan en el tercio medio y superior, y los AC hacen lo propio en el inferior o segmento abdominal donde pueden llegar a representar más del 90% de este tipo de tumores.

Este dominio es independiente del tipo de clasificación que sigan los distintos autores. Algunos como ya se ha comentado siguen la propuesta por la AJCC^{222,361}, de tal manera que además de los tres tercios ya descritos, dividen al esófago torácico en tres partes (superior, medio e inferior).

Otros como Siewert^{292,294,382} en una de las series más largas encontradas en la literatura (1000 esofagectomías), clasifica a esos tumores esofágicos en función de su localización con respecto a la bifurcación traqueal. De esta manera el 96% de los tumores por encima de esa bifurcación eran CCE, mientras que por debajo de ese límite el 56% eran AC.

Llama la atención en la población de Siewert que mientras los CCE se distribuyen casi al 50% con respecto al punto anatómico elegido, el 97% de los AC se sitúan por

debajo de ese punto, señalando claramente la predilección de estos tumores por el último tramo esofágico.

El mismo Siewert³⁸³ en estudios más recientes habla de sólo dos tipos de tumores en el esófago: los CCE y los AC a los que él denomina cáncer de Barret o tipo I de su clasificación²⁹². En esta nueva serie más amplia que la anterior, los porcentajes siguen siendo similares, representando los tumores tipo I el 94% de todas las neoplasias por debajo de la bifurcación traqueal, mientras que los CCE en contacto con el árbol traqueobronquial alcanzarían el 75%.

Tanto Siewert como otros autores ya comentados consideran a estos dos tipos de tumores muy diferentes desde el punto de vista epidemiológico. Así los CCE predominantes en el tercio torácico se relacionan con un nivel socioeconómico bajo, el abuso del alcohol y el tabaco, y comorbilidades como la cirrosis y una función pulmonar reducida. En contraste, los tumores tipo I o AC del tercio abdominal, se asocian con nivel socioeconómico alto y factores de riesgo cardiovascular (posiblemente relacionados con la obesidad).

Hosch²¹⁴ de forma similar a Siewert divide a los tumores esofágicos en supracarinales (68%) e infracarinales (42%). En su serie el 69% eran CCE y el 31% AC, porcentajes próximos a los nuestros. Sin embargo a la hora de estudiar las metástasis linfáticas sí utiliza la clasificación de la AJCC y así habla de ganglios cervicales, del mediastino superior, medio e inferior, de ganglios celiacos y perigástricos.

Pohl y Welch³²⁹ entre otros autores señalan que el aumento de AC esofágicos no se debe a la reclasificación propuesta por Siewert^{292,294} a principios de esta década. De hecho si fuera un problema sólo de reclasificación (que ahora los tumores de la UEG se incluyeran entre los AC esofágicos) no se podría explicar el repunte de los propios tumores gástricos (pero sólo del cardias), si bien hay que aclarar que este aumento no es tan llamativo como el de los tumores del tercio inferior esofágico.

Estos autores explican que desde 1975 hasta la actualidad (siempre en el mundo occidental), no ha aumentado la proporción de pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad in situ o de forma localizada (ellos hablan del cambio del 25% al 31%). Por otro lado la mortalidad del AC esofágico ha aumentado en más de 7 veces (según datos del SEER). Por estas dos razones concluyen que el sobrediagnóstico no es una explicación válida para el aumento de incidencia de AC, y por lo tanto ese aumento representa un incremento real del riesgo de esta enfermedad en el esófago inferior.

Levi ³⁸⁴ en su estudio epidemiológico de los AC y CCE esofágicos en Suiza (1976-1998), declara este mismo aumento de los primeros pero no de los segundos por razones similares a las ya expuestas. Coincidimos con este autor en que usa tanto la clasificación histológica (AC y CCE) como la clasificación por tercios. Incluso habla de otros tumores y los no especificados que podrían corresponderse con nuestros SAI.

Munitiz ³⁵⁰ en España también relaciona los tipos histológicos con la localización. Así describe 111 CCE de los que el 99% están en el segmento torácico (dividido a su vez en tres según AJCC) y 120 AC de los que el 64% serían abdominales. Nuestra serie no presenta ni tantos CCE torácicos ni tan pocos AC abdominales.

16.6.1 Localización y edad

Nuestra población se comportó de manera distinta según la edad estableciendo el punto de corte en los 65 años. Así mientras que en los pacientes por debajo de esa edad los tumores tanto en el esófago cervical como en el torácico son el 60%, no sucede lo mismo en los mayores de 65 años en los que los tumores mayoritarios son abdominales (55%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Nuestros resultados concuerdan con los de Siewert ³⁸², pues para su serie los AC (principalmente en tercio abdominal) presentaron una edad media superior a los CCE (61 vs. 55 años respectivamente), estos últimos más frecuentes como hemos visto en los otros dos tercios.

Levi ³⁸⁴ también establece ese punto de corte en los 65 años y comprueba que, mientras que los tumores de los dos tercios superiores del esófago no aumentan en su periodo de estudio en los menores de esa edad, e incluso disminuyen en los mayores, no sucede lo mismo para los del tercio abdominal que aumentan por encima y por debajo de esa edad.

Como hace la misma descripción para los dos tipos histológicos relacionándolos con la edad, comprobando que para los CCE hay un ligero descenso, y para los AC hay un claro aumento principalmente en los mayores de 65 años, puede concluir que ese aumento de los AC del tercio inferior esofágico es fundamentalmente en los mayores de 65 años.

16.6.2 Localización y sexo

En nuestra población de estudio hay un mayor número de casos en los tres tercios en el hombre. Dentro de los varones el segmento torácico y el abdominal presentan el mismo recuento, mientras que en la mujer es ligeramente superior el abdominal, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al hacer la razón de sexo según los tercios, mientras en el cervical esta ratio fue prácticamente similar a la global, en los otros dos tercios la razón se elevó decantándose más por los hombres en el esófago torácico. Tabla XVIII.

Siewert³⁸² encuentra en su estudio una ratio de sexo para los tumores del tercio abdominal (AC) de 9,9:1 mientras que para los CCE tanto torácicos como abdominales, y aquí no especifica qué proporción es de cada tercio, es de 5,7:1. Nuestra ratio a nivel abdominal es ligeramente inferior a la suya (8,8:1), pero independientemente de la proporción real de CCE en el esófago torácico, nuestros datos son más desfavorables para el varón que los suyos (9,9:1).

Cherian³⁰⁴ a pesar de que en su publicación no aporta las ratio de sexo, sí recoge que en el caso de los AC (todos abdominales) el 80% eran hombres (en nuestra caso el 87%), mientras que para los CCE el 60% de los tumores a nivel cervical eran pacientes varones, en los otros dos tercios las proporciones eran muy similares entre el 65 y el 70%. En nuestro trabajo eran hombres el 88% de los tumores cervicales y el 90% tanto de los torácicos como de los abdominales.

Las diferencias encontradas con autores como Cherian se pueden explicar examinando con más detalle el tipo de población objeto de estudio. En primer lugar la edad media de esa población es muy distinta a la nuestra (en la India es menor a la española). Este dato por sí solo sería suficiente para explicar esa diversidad. El mismo autor reconoce que en su población es más frecuente el AC en los menores de 40 años, cuando en nuestro país esa situación es muy poco frecuente.

En segundo lugar influyen otros factores socioculturales que a su vez están directamente relacionados con esa menor esperanza de vida media del pueblo indio. Habría que considerar no sólo el nivel socioeconómico sino también hábitos de vida (la costumbre de mascar betel de los indios), otras costumbres del país y la dieta que vuelve a ser determinante como ya se ha comentado.

En tercer lugar estas diferencias son similares (salvando la idiosincrasia y las etnias propias de cada país) a las encontradas con publicaciones procedentes

de otros países asiáticos donde el cáncer de esófago sigue siendo un grave problema de salud pública como China o Irán.

Fan et al ³⁸⁵ en una comunicación reciente, señalan que hay diferencias muy importantes entre las zonas rurales y las urbanas de las provincias de Henan y Hebei en el norte de China. De esta manera en un periodo de seguimiento de 24 años (1982-2005), demuestran que el lugar más común para aquellos pacientes con CCE en zonas urbanas era el tercio inferior del esófago, mientras que en las zonas rurales era el tercio medio.

Sin embargo no señalan diferencias en cuanto al sexo aunque los varones siguen siendo los más afectados. Estas diferencias entre unas zonas y otras sin una clara influencia del sexo y de la edad, demuestran que los factores socioculturales y los hábitos de vida ya descritos vuelven a ser determinantes.

Así un nivel socioeconómico más bajo como sucede en las zonas rurales determina una distribución y una localización más clásica (tercio medio o torácico). Por otro lado un nivel económico más alto y unas mejores condiciones de nutrición en las zonas urbanas “occidentaliza” el patrón apareciendo más CCE en el tercio inferior. Esta occidentalización es casi total pues estos autores declaran una tendencia creciente del AC esofágico (también en el tercio inferior) tanto para áreas urbanas como rurales en esos 24 años de seguimiento.

Estas mismas condiciones que se están dando en China podrían estar sucediendo en nuestro país, de tal manera que según ha aumentado el desarrollo cultural y el nivel socioeconómico de la población española en los últimos 30 años, se está pasando (más lentamente que en otros países industrializados) de un patrón clásico con predominio del tercio medio y de los CCE, a un patrón más occidental con mayor presencia en el tercio abdominal y de AC (esto último todavía no muy evidente).

Sin embargo las diferencias en cuanto a sexo se mantienen en nuestra población como un patrón más clásico (claro predominio en el varón), pero ya también con la tendencia a igualarse los dos tercios inferiores.

Autores con datos procedentes de países de nuestro entorno como Levi ³⁸⁴, no encuentra diferencias en cuanto a las ratio de sexo entre los tumores de los dos tercios superiores y los del tercio inferior (2,89:1 en tercios cervical y medio y 2,96:1 en el tercio abdominal).

Alexiou³⁸⁶ en el Reino Unido en el periodo 1987-2000, encuentra que el 80% de los AC (de los cuales el 90% estarían en el tercio abdominal y en la UEG) aparecen en hombres, mientras que a diferencia de nuestro estudio tan solo el 45% de los CCE se dan en varones.

Estas claras diferencias con el mundo anglosajón se pueden explicar por varios motivos. El primero que en el Reino Unido (en Inglaterra y Escocia fundamentalmente) el aumento de este tipo de tumores es tanto en varones como en mujeres, y en esta serie incluso más mujeres que hombres en los CCE.

En segundo lugar la histología, el aumento de tumores esofágicos en la población inglesa es principalmente por AC y en los hombres, como sucede en esta serie de 424 AC y 127 CCE. Prácticamente es una imagen especular a la nuestra.

Por último la localización. Si el 90% de los AC se localiza a nivel abdominal, tan sólo el 50% de los CCE se sitúa en ese tramo del esófago. Nuestros porcentajes son inferiores pues como se detallará después, sólo el 15% de los CCE y el 50% de los AC se encuentran en el tercio inferior, debido en gran parte a que para estos dos tipos de tumores el grupo más numeroso en nuestra serie siempre fue el SAI para cualquier localización.

La serie más cercana pero también la más extraña por los resultados que aporta en este sentido es la de Munitiz³⁵⁰, que encuentra una ratio de 4,71:1 para los AC (casi todos abdominales) y lo más sorprendente, la razón de sexo 21,2:1 en los CCE (recordemos que el 99% eran torácicos). Estos datos lógicamente no son parecidos a los nuestros en nada. Habría que determinar si las diferencias geográficas entre las dos Comunidades Autónomas donde se realizan sendos estudios, y las características propias de los pacientes que forman ambas poblaciones, son tan distintas para explicar tanta diversidad.

16.6.3 Localización e histología del tumor

Nuestros datos muestran un porcentaje similar de CCE en los tercios cervical y abdominal (15%) para dominar claramente estos tumores a nivel torácico (30%). En el caso de los AC prácticamente el 50% se sitúan a nivel abdominal, el 10% en el esófago torácico y menos del 3% en el cervical. Estos porcentajes son debidos fundamentalmente a la dominancia clara del grupo SAI para estos dos tipos de tumores representando cerca del 40% de ambos.

Es de destacar que en el grupo denominado SAI (el más numeroso), el 60% de los tumores son CCE. Asumiendo que siguieran esos CCE una distribución similar al resto de este tipo de neoplasias (mayor predilección por los dos tercios superiores), los porcentajes de los CCE a nivel cervical y torácico podrían ser incluso mayores, pudiendo llegar a alcanzar el 90% de todos los tumores en esos tramos de forma similar a otros estudios ya comentados ³⁵⁰.

Si analizamos la localización de los tumores de nuestros pacientes según el tipo histológico, el CCE representa el 85% de las neoplasias a nivel cervical y prácticamente el 80% de las torácicas; sin embargo no llega al 40% de las abdominales. Es en este segmento donde los AC suponen la mitad de los casos, mientras que en el esófago torácico llegan al 10% y en el cervical al 7%.

El grupo que denominamos “otros” tiene la misma representación en el tórax que en el abdomen (13%), con algo menos en el esófago cervical (8%). Este grupo es muy diverso y abarca una gran variedad de tumores que van desde neoplasias quísticas, mucoepidermoides y epiteliales complejas, hasta sarcomas (1) y linfomas (2). En el caso de los linfomas catalogados como SAI no podemos saber su localización exacta.

En nuestra población de estudio aparte de los tipos histológicos ya comentados no han aparecido otros tumores esofágicos que se recogen en la literatura como carcinoides, endocrinomas, melanomas o carcinomas de células pequeñas, por lo que centraremos la discusión fundamentalmente entre los dos grandes grupos histológicos ya conocidos: CCE y AC.

Adham ²⁵⁵ en Lyon en una serie enteramente de CCE señala que el 35% se localizan a nivel cervical, el 40% en el tórax, 16% en el esófago abdominal y curiosamente refiere que un 9% de esos tumores aparecen tanto en el tercio superior como en el inferior, si bien es una serie más bien corta (55).

Ajani ²⁵⁷ en Texas en una serie de 38 tumores (6 CCE) refiere que el 94% de los AC son abdominales y el 83% de los CCE son torácicos si bien con las reservas de la escasa casuística de la muestra.

Munitiz ³⁵⁰ en España notifica que el 64% de los AC de su estudio son abdominales (el resto torácicos) y el 99% de los CCE se localizan en el esófago torácico. Con las salvedades ya comentadas es una serie muy importante pues recoge 120 AC y 111 CCE.

Glickman ³⁷⁹ en Boston en el periodo 1985-1996, estudia 145 tumores en el esófago de los que 85 (59%) eran AC todos en el tercio distal. El resto que eran CCE, se repartían entre los tres tercios cervical, medio e inferior en los porcentajes del 2%, 13% y 57% respectivamente, dejando el resto (38%) sin especificar en un porcentaje muy similar a nuestros SAI.

Siewert ³⁸² en Munich en el periodo 1982-2000 realiza un seguimiento de 1635 tumores esofágicos de los que 1552 son AC y CCE (95%). El 5% restante (nuestros “Otros”) son carcinomas de células pequeñas, carcinomas indiferenciados, carcinomas neuroendocrinos, sarcomas (como también en nuestro estudio) y otras raras entidades no encontrando linfomas.

Siewert no utiliza la misma localización tumoral por tercios en el esófago como nosotros, aunque sí divide a este órgano en tres partes como ya se ha comentado (cervical, por encima de la bifurcación traqueal y por debajo de ésta). Así sitúa el 97% de los AC por debajo de la bifurcación, mientras que el 10% de los CCE aparecen a nivel cervical, el 42% por encima y el 48% por debajo de ese punto.

Levi ³⁸⁴ en Suiza para el periodo 1973-1998 registra 1123 tumores esofágicos, de éstos el 71% eran CCE (en nuestro caso 62%, Tabla VIII) y el 15% AC (SIDC: 24%). Por otro lado el 48% de estas neoplasias estaban en los dos tercios superiores (SIDC: 36%. Tabla XVI) mientras que el 37% se localizaban en el tercio abdominal (24% para nosotros).

El estudio de Levi nos permite poder comparar también el otro grupo olvidado tanto de las histologías (“Otros”) como de la localización (SAI), pues recoge ambos términos en su publicación. El grupo de otros tumores para él supondría un 14% del total (cifra casi idéntica para nosotros), pero en el caso de los SAI, éstos en su estudio representan no más del 15% y en nuestro caso alcanzamos prácticamente el 40% con esa denominación. Tabla X y Tabla XVI.

Alexiou ³⁸⁶ en Nottingham encuentra que el 50% de los AC están en el tercio abdominal, mientras que el 43% y el 44% de los CCE se reparten en el tercio medio e inferior respectivamente. Es necesario especificar que en su población de estudio incluyó tanto los AC esofágicos (tipo I de Siewert) como los de la UEG (tipo II de Siewert), por lo que en realidad el 90% de los AC recogidos en su trabajo se situarían en estos niveles.

Gillison ³⁸⁷ en Birmingham refiere que los CCE representan el 93% y el 94% de los tumores del tercio superior y medio respectivamente, mientras que en el esófago abdominal son menos del 22%. Por el contrario los AC son el 75% de los tumores en el último tercio.

Rohatgi ³⁸⁸ en el Anderson Cancer Center, en el periodo de 1985-2003 recoge 235 casos de cáncer de esófago de los que el 82% eran AC y el 87% de todos los tumores se localizaban en el tercio distal del órgano. Esa gran proporción de AC explica claramente la mayor localización de esos tumores en el último tercio del esófago.

16.6.4 Localización y extensión

De los 4 tumores in situ descritos (2 CCE y 2 AC), tan sólo disponemos de información de uno de los CCE que se localiza en el tercio abdominal. El resto como ya se ha comentado en sujetos y métodos, se describieron en el descriptivo general pero luego se apartaron del análisis bivariante, pues dada su escasa casuística podían alterar los resultados y el análisis estadístico.

Los tumores más frecuentes en nuestra población de estudio fueron los localizados (40%). Este tipo de tumores asentaron preferentemente en el tercio torácico, seguido del abdominal y cervical (29%, 21% y 13% respectivamente).

Los siguientes tumores en cuanto a extensión fueron los regionales (34%), que al contrario de los localizados predominan en el tercio abdominal seguidos del torácico y por último del cervical (26%, 23% y 13% respectivamente).

Los tumores diseminados son los menos frecuentes (26%) predominando también en el tercio abdominal seguidos del torácico y del cervical que es para cualquier caso el tercio menos elegido (27%, 20% y 10% respectivamente).

Como ha sucedido en otros apartados de la localización ya estudiados, la categoría SAI sigue siendo la más frecuente representando en torno al 40% de los tumores ya sean localizados, ya regionales o ya diseminados.

Si estudiamos la distribución de cada extensión en cada localización tanto para el segmento cervical como para el torácico del 42-45% son localizados, 36-33% regionales y 22% diseminados. Por el contrario en el tercio abdominal las tornas cambian siendo los regionales los más frecuentes (37%) seguidos casi a equo por los localizados (34%) y los diseminados (30%).

Munitiz ³⁵⁰ que en su serie recoge un 64% de AC abdominales y un 99% de CCE torácicos, encuentra que no hay diferencias significativas en cuanto a extensión entre los dos grupos que está comparando (AC y CCE) de forma similar a como nos sucedió a nosotros.

Igualmente señala que por encima del 50% de los dos tipos de tumores se encuentran en estadio III aunque los AC más en T3N1 y los CCE más en T4N0 (el equivalente a nuestros regionales que fueron en nuestra población del 34%). De hecho la diferencia más importante es la afectación de ganglios linfáticos pues el 64% de los AC eran N1 por el 48% de los CCE.

En su publicación tan sólo 6 pacientes (5% de los AC) eran M1 por 2 de CCE (2%). Nosotros presentamos más diseminados (26%) aunque coincidimos con él en que tenemos el mismo número de in situ (4), si bien en su caso se trata de pacientes con esófago de Barret con alto grado de displasia en seguimiento a los que se le practicó esofagectomía, por lo que son 4 in situ pero AC.

Casi todos los autores hacen especial énfasis en distinguir los N0 de los N1. Glickman ³⁷⁹ distingue entre los AC (todos abdominales) de su serie los N0 locales (estadios 0 y I) en una proporción del 48% y los regionales (II y III) en el 52%, mientras que los N1 tan sólo el 12% están en forma local y cerca del 90% los regionales.

Para los CCE hace un análisis similar (el 77% de los N0 y el 81% de los N1 son abdominales) y así son locales el 54% de los N0 y el 9% de los N1, considerando regionales el 44% de los N0 y el 90% de los N1. Se puede apreciar claramente como el factor tener ganglios regionales afectados o no modifica el estadiaje, dando un mayor peso a los tumores con extensión regional cuando se diagnostican como N1.

Siewert ³⁸² en su serie con un 97% de AC abdominales, también encuentra que para este tipo de tumores el 45% de las muestras linfáticas analizadas son N0, mientras que en el caso de los CCE (48% abdominales y 42% torácicos) ese porcentaje disminuye hasta el 42%, lo que implica que en su población hay más tumores regionales o localmente avanzados tipo CCE que tipo AC.

Este mismo autor sólo recoge un 14% de tumores diseminados entre los AC y un 11% entre los CCE, mientras nuestras estadísticas eran el doble (28% y 23% respectivamente).

Alexiou ³⁸⁶ en su estudio refiere que el 65% de los AC (el 50% de estos tumores eran abdominales y el 40% de la UEG) y el 55% de los CCE (44% abdominales y 43% torácicos) eran N1. Este autor también recoge el estadiaje patológico encontrando entre los AC que el 31% eran locales (I-IIa) y el 69% regionales (IIb-III), mientras que entre los CCE estos porcentajes eran 41% y 59% respectivamente. Nuestros datos no son comparables pues no recoge los diseminados (M1) y tampoco la categoría SAI que sí recogían otros autores como Levi ³⁸⁴.

Por último destacar que otros autores como Fan et al ³⁸⁵, relacionan la localización, la extensión y el área de residencia. Así encuentran que en las provincias chinas de Henan y Hebei, el 86% de los pacientes que residían en áreas urbanas y el 95% de las áreas rurales presentaban tumores esofágicos en estadios regionales o diseminados.

Por otro lado y siempre para tumores tipo CCE, en las urbes el tercio dominante era el abdominal cuando el tercio de elección para estas neoplasias en el campo y zonas rurales era el torácico.

En nuestro caso no podemos determinar si los pacientes provienen de una zona rural o de una zona urbana, pues aunque pudieramos obtener la provincia de nacimiento y lugar de origen, en el caso de que este sea distinto de la Comunidad de Madrid (CAM), cuando ha entrado en el Registro (SIDC), no se sabe si ha sido derivado de otro centro de la CAM o de otra comunidad.

Por otro lado dentro de la CAM también hay zonas rurales que se incluyen en las distintas áreas sanitarias, sin poder determinar si esa persona ha vivido toda su vida en esa área o ha permanecido algún tiempo en una ciudad. De hecho ha habido muchos municipios que por su crecimiento han pasado a considerarse ciudades en los últimos años.

Por lo tanto para poder hacer un estudio similar necesitaríamos conocer no sólo el lugar de residencia, sino también la ocupación y los años de ejercicio, que serían un mayor indicativo de qué tipo de actividad ha realizado cada paciente, así como saber qué dieta ha llevado, que en definitiva era lo que estaban estudiando los investigadores chinos.

16.7 TRATAMIENTO

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son los tipos de tratamiento fundamentales en el cáncer de esófago. Los demás tipos de tratamiento se suelen utilizar como complementos a estas terapias o en tratamientos paliativos ^{223-262,280,285-287,291-294,341-350,362-364,367-372,375-388}.

A pesar de que se ha avanzado considerablemente tanto en las técnicas quirúrgicas como en los tratamientos combinados (terapia adyuvante y neoadyuvante), la mortalidad en este tipo de tumores sigue siendo muy elevada tanto en los pacientes quirúrgicos como en los no quirúrgicos, con lo que el resultado final es una escasa supervivencia.

La cirugía sigue siendo el tratamiento princeps y el que mejores resultados reporta a la larga en la mayor parte de la literatura revisada ^{223,226-237,255-257,285-287,293-296,303-304,342-347,350,362-364,367-370,372,375-388}. Incluso cuando se utiliza en tratamientos paliativos sigue siendo una de las primeras opciones válidas ^{258-260,342}. En su contra presenta una elevada mortalidad perioperatoria y múltiples complicaciones postquirúrgicas que deterioran aún más si cabe la ya de por sí pobre situación del enfermo.

Pero también la mayoría de esos autores reconocen que la cirugía sola no presenta tan buenos resultados como cuando se acompaña de quimioterapia o quimioradioterapia preoperatoria, que es lo que se conoce como terapias neoadyuvantes ^{254-257,344,347,367,370,389}.

Por otro lado es fundamental determinar si el tumor es reseccable o no, pues como apuntan los tratados clásicos de patología y cirugía en el momento del diagnóstico tan sólo son operables el 50% ya que la otra mitad ya han metastatizado. Esa es la razón por la que muchos autores en la actualidad buscan el método o la prueba diagnóstica que permita cuanto antes diagnosticar esta terrible enfermedad.

En este sentido se ha convertido en un auténtico “caballo de batalla” la localización de los famosos N1³⁹⁰⁻³⁹¹, sobre todo a nivel cervical ²³⁰. Autores como Vazquez-Sequeiros ^{215,391} o Van Dam ²¹⁶ ya han señalado la importancia de técnicas como la ecografía con PAAF (punción con aspiración por aguja fina) que permite realizar ese estadiaje linfático en cerca del 80% de los casos de una forma rápida, accesible en gran parte de los centros y más económica que otras pruebas más exactas como el PET.

De hecho uno de los mayores inconvenientes que tiene la cirugía en el cáncer de esófago es la gran agresividad de ésta, aunque esa agresividad esté justificada para tratar de lograr la resección total del tumor (R0).

Hay gran controversia a nivel internacional para determinar cuál es la mejor técnica quirúrgica (aquella que proporcione más R0). Aunque actualmente se encuentran múltiples publicaciones que comparan las resecciones transtorácicas con las transhiatales^{223,228}, no hay un claro consenso acerca de cuál es la mejor. La mayor parte de los autores coinciden en que para los tumores de los dos tercios superiores parece más útil el abordaje transtorácico a pesar de tener un mayor número de complicaciones.

Sin embargo para los tumores del tercio abdominal no está tan claro pues cada vez son más los cirujanos que usan el abordaje transhiatal. De hecho con la introducción de la laparoscopia en esta técnica las complicaciones postquirúrgicas se reducen considerablemente y la calidad de vida que le queda al paciente es más aceptable³⁹². En cualquier caso siempre deben ser pacientes seleccionados (a todos no es posible aplicar este abordaje) y vuelve a ser determinante la experiencia y el manejo del cirujano con esta técnica. En nuestro caso no podemos discutir si una técnica es mejor que otra para nuestros pacientes pues no disponemos de esa información en el SIDC.

En lo que sí parece haber un mayor consenso es en que este tipo de tumores por la complejidad de las operaciones a realizar, los múltiples tratamientos a aplicar y las posibles complicaciones graves que pueden tener estos pacientes, deben ser tratados en hospitales o centros que tengan cierto volumen de este tipo de patología. Así son centros con mejores resultados los docentes (universitarios) o aquellos considerados de referencia para un país o región determinada³⁹³⁻³⁹⁷.

Los complejos hospitalarios que aportan sus datos al SIDC entran dentro de esta categoría, y por lo tanto sus resultados nos son válidos en función de ese criterio de autoridad que confiere la experiencia del clínico y sobre todo del cirujano en la materia.

En nuestra población de estudio sólo 26 pacientes (3%) empezaron su tratamiento en un centro hospitalario distinto al que lo notifica al SIDC. De estos pacientes que llegaron previamente tratados, a un 30% se le había aplicado terapias paliativas, al 20% y al 15% QT o RT respectivamente. Estas últimas al no venir especificadas como paliativos es de suponer que se inició el tratamiento en dicho centro, y luego se derivó al paciente a otro hospital mayor especializado donde se le pudiera aplicar la cirugía.

16.7.1 Número de tratamientos

Aunque como ya hemos señalado, la mayoría de los esquemas terapéuticos que se utilizan en el manejo del cáncer de esófago a nivel mundial incluyen varios tipos de terapias^{226-227,254-257,344,347,367,369-370,376,388-389}, en nuestro caso la opción más frecuente fue la de un solo tratamiento (67%). La siguiente opción fue 2 tratamientos (22%) y más retrasados la triple terapia y la opción de no tratar (ambas en un 5%),

Esta última opción debe ser siempre considerada pues dada la pésima calidad de vida que le suele quedar a gran parte de los supervivientes, debe ser una decisión que tomará el paciente asesorado por el médico o el cirujano que le estudie y que le indicará lo mejor para cada caso, ofreciéndole todas las alternativas posibles informando de las últimas técnicas y los nuevos quimioterápicos utilizados, y procurando cumplir el principio ético de “*primum non nocere*”.

En este sentido hay publicaciones (Chong³⁹⁸) que reportan casos aislados de pacientes con cáncer de esófago no tratados quirúrgicamente, que tuvieron una mayor supervivencia de la esperada, incluso superior a la que le hubiera proporcionado el tratamiento que para su caso estaba indicado. Estas publicaciones aunque entran dentro de los casos anecdóticos, han de ser consideradas hasta que se disponga de una mayor evidencia científica en contra.

En nuestro estudio fueron 40 pacientes los que se decidió no tratar y como hemos podido comprobar después la mayoría estaban en un estadio localmente avanzado (regional) o diseminados (M1), con lo cual esta opción es muy respetable pues cumple con los principios éticos ya comentados y concuerda con parte de la literatura revisada.

Aunque en principio no coincidimos con otras publicaciones ya comentadas en que la mejor opción suele ser la doble o triple terapia (terapia neoadyuvante)^{226-227,254-257,344,347,367,369-370,376,388-389}, pues en nuestro caso los pacientes con un solo tratamiento fueron la mayoría (67%), es necesario aclarar que cuando nos referimos a un solo tratamiento estamos indicando un inicio de secuencia terapéutica que puede incluir una sola terapia o varias (vg. Cirugía sola o con QT o QTRT preoperatoria).

Así cuando se dice dos tratamientos o más es que se ha acabado completamente el tratamiento prescrito en un inicio y es necesario volver a tratar

al paciente o porque ha recurrido la enfermedad, o porque no se consiguió eliminar totalmente el tumor. Cuando dentro de cada secuencia terapéutica se incluyen varias terapias, éstas vienen reflejadas como ya se comentó en sujetos y métodos, con lo que podemos saber cuando se ha aplicado una terapia neoadyuvante o cuando un solo tratamiento (vg. cirugía sola).

No encontramos diferencias significativas en la distribución del número de tratamientos en cuanto al sexo pero sí en cuanto a la edad, de tal manera que si la proporción de pacientes con un solo tratamiento era similar en mayores y menores de 65 años (70% vs. 63%), no sucedía lo mismo para aquellos que necesitaron dos o más tratamientos, pues en los pacientes más jóvenes hubo una tendencia mayor a aplicar más de 2 tratamientos que en los mayores de 65 años (2 terapias: 26% vs. 17%; 3 terapias: 7% vs. 3,5%).

Esto se puede explicar por varios motivos. El primero porque a partir de esa edad los pacientes no sólo tienen la enfermedad objeto de estudio, sino que llevan en su historial otras patologías o comorbilidades que empeoran el pronóstico o incluso hacen en muchos casos inviable la resección quirúrgica. En este sentido hay publicaciones que abogan porque a pesar de estos inconvenientes, en la medida de lo posible se intente la cirugía como opción curativa en los mayores de esta edad ³⁹⁹.

En segundo lugar y en relación con lo anterior, en los pacientes más jóvenes debido a esa mayor vitalidad y ausencia de otras patologías, se es más proclive a hacer tratamientos más agresivos siempre que estén indicados y la salud y las condiciones del paciente lo permitan.

Incluso si hay que repetir el tratamiento por recidiva o porque no se ha logrado completamente una R0, en los menores de 65 años se pueden aplicar dos o más secuencias terapéuticas porque el estado general del paciente lo permite, como sucede en nuestra población, lo cual es biológicamente plausible.

Por último destacar que la opción de no tratar también por motivos de la edad, fue más utilizada en los mayores de 65 años (8,5% de los pacientes) frente a tan sólo el 3% en los más jóvenes. En esto lógicamente vuelve a influir poderosamente las comorbilidades y la extensión del tumor.

En este sentido al relacionar el número de tratamientos con la extensión tumoral, en todos los tumores la opción preferida fue la de un único tratamiento (60% de los localizados, 65% de regionales y 75% de diseminados). Esta

elección vuelve a ser lógicamente plausible pues cuanto más avanzado está el tumor más se tiende a una única opción terapéutica (en muchos casos paliativa), dado también el pobre estado general del paciente.

Por el contrario cuanto más localizado está el tumor la opción de una única secuencia terapéutica sigue siendo la más elegida, pero ahora sólo en el 60%, pues hasta en el 25% se aplicaron dos secuencias para tratar de lograr la R0, y en el 6,5% hasta tres. Hay que tener en cuenta también que las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas, pero con una $p=0,027$.

Destaca el mayor porcentaje de la opción de no tratar entre los tumores localizados (7,5%) vs. regionales (3,7%) y paradójicamente vs. diseminados (tan sólo 4,3%). Para este último dato la única explicación lógica puede ser que el tumor se encuentre tan avanzado que se decida no hacer nada (ni siquiera medidas paliativas). Por el contrario para los otros porcentajes se pueden plantear varias explicaciones.

En primer lugar los tumores localizados (en torno al 40% de nuestra población), se distribuyen homogéneamente entre los mayores y menores de 65 años (casi al 50%), pero sobre todo en torno a dos décadas (55-64 y 65-74), en las que por otro lado se contabilizan el mayor número de casos. En estas décadas comienzan a aparecer patologías crónicas que pueden empeorar el estado general del paciente.

Pero vuelve a ser ilógico que en los mayores de 65 años haya más tumores diseminados (llegando a representar el 37% de todos en la década 65-74) y sin embargo la opción de no tratar no sea tan mayoritaria como por debajo de esas edades.

En segundo lugar hay que tener en cuenta la histología del tumor. En este sentido que aparezcan linfomas y sarcomas que se diagnostican en estadios locales fundamentalmente (aproximadamente el 40%), induce a pensar que estas tumoraciones tengan peor pronóstico que los CCE o los AC, aunque como se verá posteriormente todos tienen mal pronóstico. En cualquier caso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos histológicos y la extensión tumoral.

Por último y siempre aceptando por buena la codificación en el SIDC, puede tratarse de tumores esofágicos que aunque estén localizados, presenten

alguna patología que contraindique la opción quirúrgica incluso en los sujetos más jóvenes, lo que sería contrario al planteamiento ya señalado.

El hecho de que en el 7% de los tumores localizados se opte por no tratar, es paralelo al 6% de los CCE que tampoco se tratan frente al 3,4% de los AC y al 2% del resto de tumores en los que tampoco se aplica ningún tratamiento.

Por el contrario tan sólo el 60% de los CCE recibieron una secuencia terapéutica vs. 82% de los AC y 73% del resto. El hecho de que haya tantos AC con una única actitud terapéutica puede indicar que al ser en su mayoría abdominales tengan una mejor accesibilidad y se pueda tratar de reseca completamente el tumor. Así se comprueba que el 71% de los tumores abdominales recibieron un solo tratamiento.

Para los CCE por el contrario hasta un 28% fueron necesarios dos tratamientos, lo que hay que relacionar con posibles recidivas o una resección incompleta. Este dato concuerda con que hasta un 7% de los CCE necesitaron un tercer tratamiento, cuando en los otros tipos de tumores (AC y resto) esta opción apenas sobrepasó el 3%.

Si como ya se ha comentado, asumimos que la mayor parte de los CCE se encuentran en los dos tercios superiores del esófago (en ambos representa en torno al 80% de los tumores), en esos dos tercios la opción de una sola secuencia terapéutica sigue siendo la dominante, si bien más en el tercio torácico (60%) que en el cervical (50%). En este último llama poderosamente la atención que hasta el 40% necesitaron dos tratamientos, lo que vuelve a sugerir una mayor posibilidad de recidiva de estos tumores o una menor irresecabilidad.

Este hecho también sucede aunque en menor medida en el segmento torácico donde hasta el 30% de los tumores necesitaron dos secuencias terapéuticas. Posiblemente este sea el segmento más conflictivo por su menor accesibilidad, por obligar a resecciones mayores o por una mayor facilidad a diseminarse a estructuras vecinas²⁸⁶⁻²⁸⁷.

Esto choca con que el 42% y el 45% de los tumores cervicales y torácicos respectivamente están localizados, mientras el 30% de los abdominales están diseminados, lo que sugiere que son los tumores abdominales (AC en su mayoría) los que se diseminan con más facilidad, no sólo a estructuras vecinas sino también a distancia (ganglio cervical o supraclavicular)^{214,230,379,391}.

Hay que tener en cuenta que en los tres tercios, todos los tumores se encuentran en un estadio regional en porcentajes que oscilan entre el 33% a nivel torácico, hasta el 37% a nivel abdominal, lo que podría explicar esa necesidad de al menos dos tratamientos, pero no a nivel abdominal donde ya se ha señalado que la opción mayoritaria fue la de un solo tratamiento. En cualquier caso que se encuentren tantos tumores en un estadio regional indica un mal pronóstico y coincide con la mayor parte de las publicaciones revisadas ^{214-216,229,252,285-287,345,365,367}

16.7.2 Secuencia de tratamientos. Actitud terapéutica

Coincidimos con la mayor parte de las publicaciones internacionales en que el tratamiento aplicado en la mayoría de los casos fue la cirugía, aunque en nuestro estudio se aplicó de forma aislada al 26% de los pacientes ^{223,226-237,255-257,285-287,293-296,303-304,342-347,350,362-364,367-370,372,375-388}

El hecho de aplicar la cirugía aislada concuerda con lo que Malthaner ⁴⁰⁰ publica en una revisión reciente que ha realizado para la biblioteca Cochrane, revisión en la que concluye que para aquellos pacientes adultos con tumores esofágicos torácicos resecables para los que la cirugía está indicada, la práctica quirúrgica aislada es la recomendada como tratamiento estándar.

La siguiente modalidad terapéutica en cuanto a frecuencia fueron los paliativos (25%), lo que indica que al menos la cuarta parte de la población en el momento del diagnóstico y tratamiento tenía un tumor en un estadio muy avanzado. Este hecho concuerda con el 26% de tumores que se registraron como diseminados en su estudio de extensión.

El tercer gran grupo de modalidad terapéutica (próximo al 20%) lo constituyen los tratamientos combinados entre los que se incluirían las terapias neoadyuvantes, que como ya se ha comentado están actualmente en progreso y suelen ser opciones muy utilizadas en la mayoría de los centros.

En realidad aunque hay múltiples combinaciones si asumimos que la terapia neoadyuvante ^{389,400} es QT o QT-RT previas a la cirugía por ese orden, tal y como están recogidos en la base de datos del SIDC, encontramos que tan sólo el 3% de nuestra población respondería a este esquema. Tabla XXIII.

Sin embargo este porcentaje es mayor cuando sumamos otras combinaciones que incluyen tanto a la cirugía como la RT en primera opción,

alcanzando a un 8% adicional de la población, porcentaje que sigue siendo muy inferior al de la mayoría de publicaciones.

In strictum sensum aquellas modalidades que incluyan como primera opción la cirugía habrían de ser consideradas como terapias adyuvantes que llegan a ser aplicadas al 7,6% de nuestra población de estudio. Este porcentaje doblaría al de las terapias neoadyuvantes propiamente dichas.

Otras terapias de forma aislada como QT o RT se aplicaron al 8% y al 6% de la población respectivamente. Estos tratamientos que actualmente no se consideran curativos cuando se utilizan de forma aislada^{226,389}, sí parecen tener gran utilidad cuando se combinan entre ellos como señalan Wong y Malthaner en otra revisión reciente para la biblioteca Cochrane⁴⁰¹. De hecho estos mismos autores consideran que la RT sin cirugía sólo podría estar indicada como tratamiento paliativo para el cáncer de esófago.

Pero actualmente incluso este hecho está en discusión porque se ha comprobado que la QT-RT sin cirugía y las prótesis de última generación ofrecen mejores resultados que la RT sin cirugía (como tratamiento paliativo) en el abordaje de la disfagia⁴⁰²⁻⁴⁰³.

De hecho parte de estos autores consideran a la combinación QT-RT como una alternativa estándar a la cirugía, sobre todo para aquellos pacientes que tengan tumores esofágicos con una extensión ya locorregional⁴⁰².

Por otro lado incluso la RT sola en el tratamiento neoadyuvante a pesar de tener buenos resultados en cuanto a supervivencia neta vs. cirugía aislada, no está recomendada porque en revisiones recientes (Arnott^{234,404}) se ha comprobado que el beneficio que pudiera tener es compensado por un aumento de la morbilidad, el costo y la duración del tratamiento.

No sucede lo mismo con la QT aislada utilizada de forma neoadyuvante, en la que sí hay un pequeño beneficio al compararla con la cirugía sola, sin producir aumento de la morbilidad operatoria²²⁶. Sin embargo estudios reputados no conceden ese mínimo beneficio a la QT preoperatoria⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁶. Ha habido que esperar a los dos últimos años para encontrar un metaanálisis²²⁷ y una revisión sistemática que avalen este beneficio⁴⁰⁷. Estos mismos autores reconocen que la morbilidad y toxicidad preoperatoria parece estar asociada a la QT.

A pesar de que actualmente hay suficiente evidencia para considerar a la terapia neoadyuvante (RT-QT) como una de las mejores opciones^{227,400,408-409} (sino la estándar) en el tratamiento de los tumores localizados de esófago, todavía hay publicaciones que no confirman este dato de forma definitiva⁴¹⁰⁻⁴¹⁵.

Nabeya et al⁴¹⁰ en Japón no encuentran un claro beneficio en el uso de la QTRT neoadyuvante. Sin embargo hay que aclarar que su estudio incluye tanto pacientes con como sin múltiples metástasis linfáticas. Estos mismos autores reconocen que aquellos pacientes sin esas metástasis sí respondían bien a esa terapia por lo que acababa recomendándola.

Algo parecido les sucede a Urba et al⁴¹¹ en EEUU, cuya población de estudio vuelve a ser pacientes con tumores esofágicos con una extensión locorregional. Sin embargo en trabajos recientes, Burmeister et al⁴¹² en Australia tampoco encuentran esa mejora al aplicar la terapia neoadyuvante vs. cirugía sola, incluso en pacientes en los que el tumor estaba considerado resecable.

Stahl et al⁴¹³ en Alemania igualmente tampoco confirman la mejora en supervivencia aunque reconocen que la QTRT ayuda al control del tumor (CCE) incluso localmente avanzado. De la misma forma el grupo de trabajo de Chiu⁴¹⁴ en China y el de Rouvelas en Suecia⁴¹⁵ tampoco encuentran diferencias entre un tratamiento y otro.

Esto es lo que lleva a la comunidad científica internacional a aplicar un tratamiento u otro indistintamente en función de la experiencia propia que cada centro de referencia tenga. Así el aplicar sólo la cirugía sigue siendo un tratamiento válido y aceptado universalmente, como ha sucedido en los distintos centros de la CAM que se incluyen en el SIDC.

De hecho el 26% de nuestra población de estudio que recibe sólo cirugía se puede comparar con porcentajes similares de pacientes de otros estudios que también sólo recibieron cirugía. Así Hofstetter⁴¹⁶ en el Anderson Cancer Center (EEUU) recoge un 41% de pacientes sólo quirúrgicos, Wilson⁴¹⁷ un 25% en el Vancouver Island Cancer Centre (Canadá), Bidoli⁴¹⁸ un 32% en Italia y Oliver un 34% en el Reino Unido⁴¹⁹.

Algunos de estos autores como Bidoli o Wilson consideran que aplican la cirugía como terapia curativa, y así lo recogen en sus publicaciones pues logran sólo con cirugía erradicar totalmente el tumor.

Otros autores como Collard ⁴²⁰ en Bélgica o Hagen ⁴²¹ en EEUU también la consideran curativa siempre que se realicen esofagectomías radicales (resección total o R0) o en bloque ^{229,287,368}. Esto lleva a algunos a sUEGrir que la esofagectomía en bloque debe ser la estándar (Altorki ⁴²²).

En nuestro país la cirugía radical se presenta también como la alternativa con mejores resultados (Sánchez-Pernaute ³⁴⁵, Valencia Julve ³⁴⁹, Munitiz ³⁵⁰, Torres ⁴²³), aunque cada vez son más los que realizan esofagectomías laparoscópicas transhiatales (Delgado Gomis ³⁹²).

Por lo tanto la cirugía está aceptada tanto a nivel nacional como internacional como la única terapia con claras opciones curativas. Pero también se utiliza con cierto éxito en tratamientos paliativos. El porcentaje de intervenciones quirúrgicas con fines paliativos varía desde el 33% de la serie clásica de Earlam ⁴²⁴ al 25% de Collard ⁴²⁵, siendo nuestros resultados muy parecidos pues se aplicaron paliativos al 25% de los pacientes, aunque el porcentaje real de cirugía en esos paliativos no esté recogido.

Una vez que el tumor es irreseccable el único tratamiento posible es el paliativo. En nuestra serie se aplicaron terapias paliativas al 25%, aunque hay que tener en cuenta que hay otro 3% adicional que se le aplicaron medidas paliativas cuando en el curso del tratamiento del tumor se vio que éste era irreseccable.

El conjunto de medidas paliativas es múltiple y variado. Aquí sólo recordaremos que hay una gran tendencia a tratar la disfagia con stents o endoprótesis metálicas ^{258-260,403}, prótesis que han ido sustituyendo a los tubos de plástico clásicos tipo Celestin que se han usado ampliamente en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago ^{342,424}.

Una alternativa válida a los stents parece ser la braquiterapia o RT endocavitaria ^{258,262,426}. Incluso la QT ²⁵⁸⁻²⁵⁹ en algunos casos ha reportado buenos resultados. En nuestra población dado que la asociación de RT o QT con paliativos se produce en menos del 1% de los casos para ambas, es de suponer que esas terapias estén ya incluidas en el grueso de los paliativos (25%).

Al analizar la secuencia terapéutica por pasos la terapia más frecuente sigue siendo la cirugía que alcanza ahora al 35% de los pacientes, seguida de los paliativos con el porcentaje ya reseñado (25%). Aquí es de destacar que como primera opción la QT y la RT son las siguientes en frecuencia con 20% y 13%

respectivamente. Este alto porcentaje sirve para reafirmar el hecho de que cada vez con más frecuencia se están usando estas terapias ya como neoadyuvantes o como paliativos.

De hecho cuando se precisa un segundo tratamiento (28% de pacientes) la RT y la QT son las más utilizadas (13% y 11% respectivamente) por esta misma razón aunque en este caso se trataría de terapia adyuvante. Hay pocas publicaciones en la actualidad que refieran la utilidad de estas terapias de forma adyuvante⁴²⁷.

Tan sólo se aplicó un tercer tratamiento al 6% de los pacientes, interviniendo quirúrgicamente a la mitad de ellos, posiblemente como medida paliativa.

La distribución de los tratamientos en el sexo masculino muestra un gran paralelismo con la distribución de las terapias en la población general (cirugía: 26%, paliativos: 23%, tratamientos combinados: 20%). Pero en las mujeres los paliativos doblan a la cirugía: 40% vs. 20%. Estas diferencias son estadísticamente significativas con una $p=0,029$.

Este último hecho se podría explicar si hubieran aparecido más casos de tumores con extensión regional o diseminada en la mujer que en el hombre. Nuestros datos muestran que aunque no hay una relación estadísticamente significativa, el 39% de las féminas presentarían el tumor en un estadio regional vs. 34% de los varones.

Pero por otro lado el 21% de las mujeres tendrían un cáncer ya diseminado por el 27% de los caballeros, lo que en conjunto supone que 60% tanto de mujeres como de hombres tienen un tumor localmente avanzado o diseminado, y esto no se traduce en un porcentaje similar de tratamientos paliativos, sino que estos sólo se intentan en el 25% de la población.

Por lo tanto la extensión del tumor no es una explicación válida. Tal vez la explicación más plausible se puede encontrar en la edad. Mientras en los hombres el 54% de los tumores se diagnostican en menores de 65 años, el 62% de las mujeres son diagnosticadas por encima de esa edad.

Esto se correlaciona con el hecho de que para los pacientes menores de esa edad la cirugía es la opción preferida (26%), sin embargo por encima de los 65 años la primera posibilidad terapéutica fueron los paliativos (33%) seguidos de cirugía (25%). De hecho el grupo de no tratados en los mayores de esa edad

fue muy superior al de los no tratados en los más jóvenes (8% vs. 3%), encontrándose estas diferencias estadísticamente significativas.

En este sentido aunque hay publicaciones que recomiendan intervenir a los mayores (incluso octogenarios)³⁹⁹, otras reconocen el incremento de mortalidad tras la cirugía en estos pacientes⁴²⁸. Lo que se puede comprobar en ambas es que según aumenta la edad disminuye la razón de sexos, aumentando por tanto el número de pacientes femeninas como sucede en nuestro estudio.

Los CCE fueron tratados principalmente con terapias combinadas (24%), paliativos (22%) y cirugía (20%). Esto induce a pensar que o bien son de difícil acceso (lo son porque la mayoría asientan en el tercio torácico y cervical), o bien diseminan fácilmente sobre todo con micrometástasis ganglionares, por lo que es necesario aplicar otras terapias para reducir el tamaño tumoral, erradicar las micrometástasis y aumentar la reseccabilidad del tumor³⁸⁹.

Por esta razón las terapias combinadas se convierten en la primera opción de nuestros centros (fundamentalmente las terapias neoadyuvantes) para el CCE esofágico de forma similar a otras publicaciones^{410,412-414}. De hecho incluso alguna que no reconocía el beneficio global de la terapia neoadyuvante cuando se diferencia el tipo histológico sí lo reconoce para el CCE⁴¹².

Sin embargo cirujanos e investigadores españoles no han confirmado aún ese beneficio de las terapias neoadyuvantes en el CCE. Meneu-Díaz³⁴⁴ en Madrid, Balart³⁴⁶ en Barcelona, Hernández Lizoain³⁴⁷ en Navarra y González-González⁴²⁹ en Asturias, reconocen que este tipo de terapia aunque puede ser útil en el manejo de los CCE esofágicos, puede aumentar la morbilidad y la mortalidad fundamentalmente tras la cirugía.

Cuando no se consigue la reseccabilidad del tumor, sólo quedan los tratamientos paliativos como opción válida. Por eso aparecen en segundo lugar a la hora de manejar los CCE. Este hecho concuerda con que en gran parte de las publicaciones en nuestro país referentes al tratamiento paliativo del cáncer de esófago tienen que ver con el CCE^{342,403}.

Por el contrario para el AC la opción de la cirugía es ahora la más frecuente (40%), en relación sobre todo con el abordaje quirúrgico (técnica transhiatal) con menos complicaciones y mejor calidad de vida^{228-229,286,430-431}, y también con la introducción de nuevas técnicas como la laparoscopia en este tipo de cirugía, que mejoran aún más las condiciones postquirúrgicas del paciente³⁹².

Sin embargo la segunda opción terapéutica de los AC esofágicos fueron los paliativos posiblemente porque el 62% de estos tumores se encuentran en un estadio regional o diseminado en el momento del diagnóstico. Esto puede ser debido a que o bien se diagnostican más tardíamente, o bien la clínica es más insidiosa y va enmascarada en un cuadro típico de RGE que está siendo tratado^{94-95,205}, o bien se diseminan rápidamente a distancia, no sólo en los ganglios celiacos sino también en los paratraqueales, peribronquiales y paraaórticos e incluso en los cervicales^{363,368,379,421}.

Glickman³⁷⁹ estudiando esas micrometástasis linfáticas ocultas encontró que 15 de 45 pacientes con AC esofágico tenían al menos un ganglio afectado (N1), frente a tan sólo 5 casos positivos (N1) entre 29 pacientes con CCE. Por otro lado Gu³⁷⁶ estableció que ese número con ganglios positivos debía ser igual o superior a 2 para afectar significativamente a la supervivencia de los enfermos.

Lerut³⁶⁸ analizando las muestras obtenidas de 192 pacientes a los que se les había aplicado la linfadenectomía en tres campos (cervical, mediastínico y abdominal) encontró que el 26% de los CCE habían metastatizado a nivel cervical, pero lo más sorprendente es que el 23% de los AC también habían alcanzado este nivel.

Altorki³⁶³ en una serie menor (80) encuentra porcentajes superiores del AC (37%) y del CCE (34%) con metástasis a nivel cervical, lo que indica la gran predilección de estos tumores por los ganglios cervicales y sobre todo de los AC que no olvidemos en su mayoría son abdominales.

Por último para el grupo de “otros tumores”, los paliativos (31%) fueron la opción dominante vs. cirugía (23%) y tratamientos combinados (17%). Ya se ha comentado que debido a la gran variedad de tumores que entran en este grupo, es difícil saber cuál es el que tiene un mayor peso como tumor maligno entre estas neoplasias.

Lo cierto es que si en este variopinto grupo encontramos AC mucinosos, mucoepidermoides, carcinomas de células en anillo de sello, tumores de la granulosa, sarcomas y linfomas, todos con un mal pronóstico, es muy posible que en el momento del diagnóstico ya sean irsecables y sólo quede aplicar tratamiento paliativo.

La distribución de los tratamientos de nuestro estudio según localización concuerda con la mayor parte de la literatura revisada, pues para los tumores

localizados y regionales la cirugía fue la primera elección (33% y 30% respectivamente). Pero cuando el tumor se extiende a nivel regional la opción de los paliativos va ganando peso desplazando a los tratamientos combinados de la segunda posición, y así llegar a los tumores diseminados donde los paliativos son la primera elección.

Para finalizar el estudio de los tratamientos la distribución que siguen éstos según la localización del tumor muestra que, para los tumores cervicales y torácicos, las primeras opciones terapéuticas fueron los tratamientos combinados y la cirugía por este orden. De hecho según se va descendiendo en el esófago va ganando peso la cirugía y los paliativos desplazando a los tratamientos combinados al tercer lugar en los tumores abdominales.

Hay varias razones para explicar este hecho. En primer lugar el abordaje quirúrgico, las técnicas de reconstrucción y sobre todo las complicaciones y mortalidad perioperatoria hacen que sólo se aplique cirugía en los pacientes que tengan cierta garantía de que el tumor es resecable (R0) en los dos tercios superiores, pues se tiende a practicar cirugías muy agresivas con linfadenectomías en dos o tres campos ^{230,287,294,345,350,362-363,368,379,382}.

En segundo lugar y como consecuencia del planteamiento anterior, por un lado las cirugías menos agresivas (transhiatales) y por otro lado la gran facilidad de los AC (mayoritarios en el tercio abdominal) para metastatizar a ganglios regionales y a distancia, hacen que en estos tumores primero se realice cirugía para aquellos casos resecables, quedando en segundo lugar para los no resecables los paliativos.

Sin embargo siguen siendo numerosos los cirujanos que prefieren cirugías agresivas (en bloque o linfadenectomías en tres campos) incluso para los AC, argumentando una tendencia a una mayor supervivencia tras estas técnicas quirúrgicas ^{228-230,257,286,294,345,350,363,368-369,376,379,382,386}.

Los tratamientos combinados tipo terapias neoadyuvantes quedan relegados a un tercer lugar, pues aunque en gran parte de los trabajos revisados la QTRT preoperatoria aporta un beneficio claro a los pacientes con tumor esofágico abdominal (AC), la toxicidad de la QT y la mayor mortalidad perioperatoria de esta técnica frena a muchos autores a incluirlas en sus protocolos ^{344,346,389}.

16.7.3 Retraso en el comienzo del tratamiento

El 50% de los pacientes fueron tratados dentro de los 40 días tras ser diagnosticados. Analizando ese retraso por meses los porcentajes de cobertura de tratamiento fueron 39%, 71% y 85% para el primer, segundo y tercer mes desde el diagnóstico respectivamente. Se eligió el plazo de 40 días por las razones expuestas en Sujetos y Métodos y Resultados, pasando a denominarse desde entonces este retraso como “demora”.

La demora por sexos presentó unas claras diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p=0,019$). Así mientras el 52% de los varones fue atendido dentro de esos 40 días, este porcentaje se elevó al 66% para las mujeres.

No hay explicación posible para este hecho de forma aislada pues incluso el colectivo de las féminas es mucho menor que el de los hombres para esta patología (11% vs.89%). Habrá que esperar a ver como se comporta la demora con el resto de variables para encontrar esa posible explicación.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$) en cuanto a la edad pues si el 50% de los menores de 65 años se trató en ese plazo, para los mayores de 65 ese porcentaje se elevó al 60%. Para este hecho se pueden plantear varios razonamientos.

En primer lugar las comorbilidades que pueden acompañar a los pacientes mayores de 65 años, pueden obligar a adelantar el tratamiento e incluso a hospitalizaciones previas para un mejor manejo y control de estos pacientes.

En segundo lugar hay que tener en cuenta que el 62% de las mujeres eran mayores de 65 años, por lo que ya se puede empezar a explicar en parte el porqué la mayoría de las damas son atendidas antes que los caballeros.

Este hecho es todavía más marcado si se analiza por decenios, pues el 46% de la población femenina tiene más de 75 años, frente al 15% de la masculina. En los hombres por lo tanto sucede al contrario, pues son mayoritarios los menores de 65 (54%).

El 50% de los pacientes con tumores en un estadio local o regional fueron atendidos en los 40 días desde el diagnóstico, sin embargo hasta un 62% de los tumores diseminados se trataron en ese tiempo.

Asumiendo que los tumores diseminados provoquen más complicaciones (fístulas, disfagias, estenosis, hemorragias, etc) que obliguen a una atención inmediata, aunque sea con una técnica paliativa, no explica que se traten antes las mujeres que los hombres, pues sólo el 21% de las féminas tenían tumores diseminados vs. el 27% de los varones.

La demora en relación con las histologías no ofrece diferencias estadísticamente significativas ya que el 50% de los CCE y del grupo “otros” se trataron en esos primeros 40 días. Por el contrario el 60% de los AC hicieron lo propio en ese plazo.

Este hecho podría explicar la menor demora que tienen las mujeres, ya que el 28% de las damas presentan un AC por el 24% de los caballeros. Sin embargo estos porcentajes no son relevantes ni sus diferencias llegan a la significación estadística, por lo que tampoco justifican la menor demora de las mujeres.

Por otro lado el que se traten antes más AC, se opone al hecho ya comentado de múltiples casos de estos tumores que pasan desapercibidos, o que se trata de pacientes que están siendo tratados por el RGE que los acompaña en numerosas ocasiones ^{94-95,205}.

En los tres segmentos esofágicos la demora en el tratamiento fue casi idéntica al 50% en los dos grupos (demora en más o menos de 40 días), por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

La demora en relación con el tipo de tratamiento aportó diferencias entre los distintos grupos que fueron estadísticamente significativas. Es de destacar que los tratamientos que son mayoritarios en los AC, fueron aplicados en una mayor medida antes de los 40 días desde el diagnóstico (cirugía: 58%, paliativos: 67%).

Por otro lado los tratamientos combinados y la RT y QT tuvieron una demora superior a 40 días. Estos tratamientos se aplican más frecuentemente en los dos tercios superiores y por lo tanto a CCE, aunque como se ha visto anteriormente tan sólo sufrieron demora superior a 40 días el 50% de los CCE.

Este dato también se contrapone a la demora en el tratamiento en relación a la localización por tercios, pues en los tres segmentos esofágicos esa demora sólo afecta al 50% de los tumores en cada tercio.

16.8 RECURRENCIAS

La recurrencia del cáncer de esófago se produce tanto en la localización primaria del tumor como en ganglios linfáticos regionales y a distancia. Esta fácil diseminación y reproducción del tumor, sobre todo a nivel linfático, hace que las recurrencias sean relativamente frecuentes en estos pacientes ^{214,285-287,345,363,368,379}.

En realidad en muchos casos no se trata de una recurrencia *in strictum sensum*, esto es, que se haya eliminado el tumor totalmente y éste vuelve a aparecer. Se trata más bien de que el tumor nunca ha llegado a desaparecer del todo, ha permanecido acantonado u oculto como suele hacer en los ganglios linfáticos o incluso en médula ósea ^{214-215,230,432}.

Por todos estos motivos y porque no tenemos medios para certificar totalmente todas las recurrencias que se hayan producido, nuestras recurrencias son “posibles recurrencias” como ya se adelantó en Sujetos y Métodos.

En nuestro estudio se registraron recurrencias en 45 pacientes (6,2%), no observándose diferencias significativas en cuanto a las recurrencias por edad, sexo, histología, localización, extensión, tumores primarios múltiples y demora. La única significación estadística se encontró al relacionar las recurrencias y la actitud terapéutica ($p=0,033$).

A pesar de esa no significación estadística, es de destacar que el mayor porcentaje de recurrencias y de no recurrencias aparece en los tumores CCE, con una proporción en ambas categorías (62%) muy similar a la representación de estos tumores en la población total de nuestro estudio.

Igualmente y de forma similar a la distribución general del cáncer esofágico por tercios, los tercios torácico y abdominal son los que recogen el mayor número de recurrencias, aunque ahora ambos tercios tienen un porcentaje mayor en las recurrencias del que tenían en la población general, a costa de reducir los porcentajes a nivel cervical y de la categoría SAI, categoría que sigue siendo la más numerosa en las recurrencias (36%), pero que lo era aún más en la población total (40%).

Los datos aportados por las recurrencias en cuanto a la extensión del tumor, se oponen al planteamiento inicial de que estos tumores se diseminan y recurren con frecuencia a nivel regional y a distancia, pues hasta el 55% de las recurrencias se produjeron en tumores localizados, es decir, en la localización primaria del tumor, mientras que del resto de recurrencias el 31% aparecieron a nivel regional y sólo el 11% por diseminación a distancia.

En cuanto a la actitud terapéutica el mayor porcentaje de recurrencias aparecieron en los tratamientos combinados (38%) seguidos de la cirugía (24%), no correlacionándose con la representación de estas terapias en la población general (19% y 26% respectivamente), sobre todo en las combinaciones terapéuticas.

Esto induce a pensar que esos tratamientos combinados no son suficientes en una gran proporción de casos para lograr la eliminación total del tumor, que por lo tanto se trataban de tumores irresecables (R1) y que deberían considerarse en esas situaciones tratamientos paliativos en vez de curativos.

Esa mayor proporción de recurrencias en los tratamientos combinados no se encuentra en la literatura revisada, donde para algunos autores esas terapias neoadyuvantes son curativas en un alto porcentaje, o ayudan claramente a controlar mejor el tumor a nivel local, aunque no sucede lo mismo con los tumores con una extensión regional^{413-414,416-418,433}.

De hecho para algunos autores (Prenzel⁴³³) si el tumor responde a la terapia neoadyuvante, la presencia de micrometástasis ganglionares se reduce de forma significativa con respecto a aquellos tumores que no responden a esta terapia. Este hecho se ha podido comprobar por técnicas inmunohistoquímicas en Japón donde la aplicación de la terapia neoadyuvante hacía desaparecer esas micrometástasis⁴³⁴.

Por otro lado, estas terapias producen recurrencias de distinta manera. Así la QT-RT parece producir más recurrencias a nivel cervical y abdominal, mientras que la cirugía (fundamentalmente por abordaje transtorácico) lo hace a nivel torácico⁴¹⁴.

El hecho que algunos autores encuentren recurrencias hasta en el 40% de los pacientes, les plantea si no deben ser más agresivos en sus terapias, particularmente en la cirugía (cirugía en bloque), pues al aplicar esa cirugía más agresiva la recurrencia local sólo se produce en porcentajes que van desde el 1% al 8% de los casos⁴²².

En nuestra población no alcanzamos porcentajes tan elevados de recurrencia, posiblemente porque hemos limitado el concepto de recurrencia, y aunque los 45 casos encontrados son realmente recurrencias, es posible que existan otras que no se hayan podido recoger.

Dada la gran tendencia del tumor a reaparecer o quedarse oculto en algún ganglio, nos deberíamos plantear si habría que considerar como posibles recurrencias, no sólo a aquellos pacientes vivos con tumor, sino también a los vivos en los que el facultativo no determina si el paciente está libre de enfermedad o no, pues aunque evidentemente no todos de estos últimos pacientes tienen recurrencias, un considerable porcentaje sí.

Todas estas razones nos llevan a manejar con especial cuidado la variable recurrencia y a poner en entredicho las conclusiones que de su análisis se extraigan.

16.9 TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Los pacientes con cáncer de esófago tienen un riesgo moderado de desarrollar tumores primarios múltiples, especialmente en la porción superior del tracto digestivo y de la vía aérea ¹⁶³⁻¹⁶⁴.

Está descrito que en el 1-2% de los tumores de cabeza y cuello se diagnostican también un tumor esofágico. Esto se debe a que fundamentalmente se trata del mismo tipo de tumor, esto es, un CCE. Algunos autores recogen el término de cancerización de campo para referirse al hecho de que aparezcan este tipo de tumores en toda el tracto aerodigestivo superior ¹⁶⁴.

Si exceptuamos esta clara asociación con los tumores de cabeza y cuello, la aparición de las neoplasias esofágicas en el contexto de otros tumores primarios es ocasional, rondando en muchos casos lo puramente anecdótico.

El cáncer de esófago se ha relacionado con tumores como los de mama, pero en este caso es una relación causa-efecto, pues el tumor esofágico se produce como consecuencia de la radioterapia aplicada al pecho de la paciente ¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

También se ha relacionado con otros tumores como la enfermedad de Hodgkin (EH).Dores et al ¹⁷¹ refieren que aunque hay una tendencia general decreciente entre los supervivientes a los 25 años de EH, parece mantenerse un riesgo elevado en esos pacientes con EH de desarrollar tumores de mama, esófago, estómago y cérvix uterino.

Dado que el riesgo de tumores esofágicos con EH no se incrementa hasta 10 años después del diagnóstico de la EH, y se mantiene elevado por otros 10 años más como mínimo, esto sugiere para los autores que es el tiempo que necesitan estos tumores para desarrollarse también como consecuencia de la RT aplicada en el tratamiento de la EH.

Lo más destacado de este estudio es que el riesgo elevado de cáncer esofágico en pacientes con EH aparece sobre todo en niños y jóvenes adultos. Este hecho lo justifican los autores porque la RT tipo mantle que se administra a estos pacientes con EH, puede llegar a suministrar dosis de 35 Gy al esófago; con lo que estaríamos de nuevo ante la misma situación de causa-efecto que sucedía con los tumores de mama.

Travis et al ⁴³⁵ de forma similar en una revisión de 40.753 cánceres de testículo, encontraron por primera vez en la literatura un riesgo elevado (estadísticamente significativo) de desarrollar posteriormente tumores de esófago y pleura. Estos autores

de forma análoga a como sucede con los tumores de mama y linfomas, atribuyen este hecho a la RT que se incluía en numerosos protocolos de tratamiento del cáncer testicular.

Shigemitsu ⁴³⁶ refiere la aparición de cánceres gástricos en la anastomosis tras esofagectomía. Estos tumores tampoco pueden considerarse primarios pues aparecen tras cirugía, de la misma manera que está bien documentada la aparición de cáncer gástrico en la cicatriz de operaciones tipo Billroth II ⁴³⁷.

Excluyendo por lo tanto a todos estos tumores esofágicos que son consecuencia en la mayoría de los casos de los tratamientos con RT o cirugía de otros tumores, encontramos que las publicaciones acerca de tumores primarios múltiples entre los que se incluya el esófago son variadas y numerosas (además de las ya mencionadas de tumores de cabeza y cuello).

Así están descritos tumores que además del esófago afectan sinérgicamente a pulmón ⁴³⁸⁻⁴³⁹, estómago ⁴⁴⁰, mama ⁴⁴¹, huesos ⁴⁴², tiroides ⁴⁴³ y riñón ⁴⁴⁴. También se han descrito afectando a dos o más órganos como hígado y vejiga urinaria ⁴⁴⁵, hipofaringe y estómago ⁴⁴⁶, o en el seno de una NEM I (Neoplasia Endocrina Múltiple) con gastrinomas ⁴⁴⁷.

Incluso pueden aparecer varios tumores diferentes en el esófago a la vez. Se han descrito casos de carcinoma de células pequeñas con AC ⁴⁴⁸, carcinoma superficial y múltiples leiomiomas ⁴⁴⁹, AC y CCE ⁴⁵⁰, y por último múltiples CCE de esófago ⁴⁵¹.

En nuestro estudio 46 pacientes (6,3%) presentaron tumores primarios múltiples (TPM) verdaderos. Hubo un 3% adicional que se les diagnosticó un segundo tumor clínico no confirmado histológicamente. Como ya se explicó en Sujetos y Métodos esas dos categorías se han agrupado en una sola, dado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y otro.

De esta manera el total de TPM representa un 9% de todos los tumores. Entre estos TPM el 62% son CCE vs. 7,5% de AC. La proporción de los CCE entre los TPM y los no TPM fue la misma, por ende la misma que en la población total. Sin embargo hubo claras diferencias entre los AC en los TPM (7,5%) y los AC no TPM (26%), diferencias que fueron estadísticamente significativas.

Esa mayor proporción de CCE entre los TPM y a su vez la menor proporción de AC en los TPM tiene su correspondencia en la literatura revisada, donde la mayoría de las combinaciones de tumores esofágicos con otros tipos de tumores están referidos a los CCE, sobre todo con los tumores de cabeza y cuello, pulmón, tiroides y riñón ¹⁶³⁻

164,439,442-443,446,449-453. Por otro lado los AC es fácil que se asocien a tumores de mama, estómago, neoplasias endocrinas, e incluso al propio CCE esofágico^{440-441,447-448,450,453}.

No se observó ningún tipo de asociación entre los TPM y el resto de variables (sexo, edad, localización y extensión del tumor, demora en el tratamiento, recurrencias). Por lo tanto, a pesar de la escasa casuística de esta variable y de que sólo presentó una asociación significativa con los grupos histológicos, se siguió describiendo en el estudio hasta el análisis de supervivencia, de forma similar a las recurrencias.

16.10 RESPECTO AL CONJUNTO DE LOS TUMORES DEL ORGANISMO Y DEL APARATO DIGESTIVO

En nuestra población, el cáncer de esófago supuso el 0,9% del total de neoplasias registradas en el mismo periodo, coincidiendo con el registro de la *Canadian Cancer Society*²⁷⁷ (0,9% para el año 2003) y con el del *National Cancer Data Base* donde supone el 1,1% de todos los tumores en el periodo 2000-2004^{281,365}.

El *Thames Cancer Registry*⁴⁵⁴ que recoge todos los tumores que aparezcan entre los habitantes de la ciudad de Londres y zona de influencia, notifica un 3% para esta neoplasia en el año 2004. El Reino Unido es el país de la Unión Europea con las tasas más altas de esta patología, incluso para los dos sexos, pues la ratio de sexos según este mismo registro es de 1,8:1, mientras que en nuestro estudio encontramos 7,8:1.

También coincidimos con los datos aportados por el SEER para el año 2007¹³. Sin embargo no lo hacemos con la IARC que para Europa registra un 1,4% para este tipo de neoplasias en el año 2006⁷. Este porcentaje es mucho menor en el EURO-CARE-3 (1,8%)²⁷⁹, cuyo estudio abarca el periodo 1990-1999.

En el mundo este porcentaje se eleva al 4,2% para ambos sexos (GLOBOCAN 2002)², siendo incluso superior en el hombre (5,4%). Sólo China aporta más de la mitad de los casos (55%), doblando los hombres en número a las mujeres con esta patología. De hecho para los hombres chinos el cáncer esofágico representa el 24% de todos los tumores en el sexo masculino. Este porcentaje en nuestro registro no lo alcanzamos ni con todos los tumores digestivos juntos (20%).

En España según el GLOBOCAN (2002) el cáncer esofágico representa el 1,3% de todas las neoplasias. Al compararnos con otros países mediterráneos, España presenta una de las tasas crudas más altas para los hombres (equiparable sólo a Portugal: 9,5), por encima de Italia, Grecia y países balcánicos. Pero por debajo de la mayor parte

de los países industrializados de Europa Occidental y del Norte (Reino Unido, Francia, Alemania, Dinamarca, Suecia) y de Europa Central (Hungría y Eslovaquia).

Sin embargo el caso de las damas es bien distinto. Aquí las mujeres españolas presentan tasas de las más bajas del continente. Como ya se ha comentado, esto se debe sobre todo a factores como el tabaco y el alcohol, de consumo más extendido entre los hombres españoles a lo largo del siglo XX ^{37,317-318,326-327}.

A nivel mundial sucede algo similar a lo acontecido en el viejo continente, pues la tasa de cáncer esofágico recogida por la IARC para los hombres españoles sólo se ve superada por las encontradas en China e Irán entre el sexo masculino. En estos dos países intervienen como factores de riesgo hábitos culturales y familiares, así como dietéticos y socioeconómicos en los que destaca una gran exposición a las nitrosaminas ^{109-117,132,135-153,159,168,299,303,307,319-320,356,385}.

Por el contrario las mujeres españolas vuelven a tener las tasas más bajas del mundo en relación seguramente con los factores ya comentados del tabaco y el alcohol, y también por el posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea ^{37,313,317-318,326-327}.

En cuanto al conjunto de los tumores del tubo digestivo el cáncer de esófago ocupa la quinta posición en nuestro registro, detrás de los de colon-recto, estómago, hígado y páncreas por este orden.

La IARC para Europa en el año 2006 establece que el tumor más frecuente para ambos sexos es el de mama, seguido de colon, pulmón, próstata y estómago. El cáncer de esófago ocuparía la decimosexta posición. En este estudio también iría detrás de los principales tumores digestivos (colon-recto, estómago, hígado y páncreas) ⁷.

El EUROCARE-3 ²⁷⁹ en el periodo 1990-1999 registra como tumores más frecuentes para Europa pulmón, colon-recto, vejiga y estómago para el sexo masculino, y mama, colon-recto, pulmón y estómago para el sexo femenino. Este estudio no incluye los tumores de próstata en el varón y de útero en la mujer (que ya ocupan la primera y tercera posición en el hombre y en la mujer respectivamente según la IARC), por referirse sólo a tumores que aparecen en ambos sexos.

También según este estudio el cáncer de esófago ocupa la quinta posición detrás de los tumores más frecuentes del tubo digestivo. Este mismo hecho se repite en las estadísticas aportadas por el SEER ^{13,267,455} y por la Canadian Cancer Society ²⁷⁷, salvo la excepción de que en este último registro el cáncer de esófago supera al hepático.

El *Swedish Cancer Registry* también recoge esta misma distribución de los tumores digestivos para el año 1997. Sin embargo los autores suecos han notificado un

aumento del cáncer de esófago en los últimos años, pues han pasado de tener unos 350 casos anuales en la década de los 90 a más de 650 actualmente.

Los mismos autores consideran que ha habido un aumento real de la carga de la enfermedad, pero además de ese hecho, ese aumento de incidencia se debe también entre otras razones a un mejor registro, pues al buen funcionamiento de este registro de cánceres general, hay que sumar la puesta en marcha desde el año 2001 de uno específico de cánceres de esófago (*Swedish Esophageal and Cardia Cancer Register: SECC*) que ya está a pleno rendimiento^{278,375}.

Coincidimos también con el *National Cancer Data Base* (NCDB)^{281,365} donde el cáncer de esófago ocupa la misma posición que en nuestro registro (18), con la única salvedad que al igual que sucedía con el registro canadiense, en el NCDB son más frecuentes los tumores esofágicos que los hepáticos.

El GLOBOCAN (2002)² establece que los tumores más frecuentes en ese año a nivel mundial son: para ambos sexos los de pulmón, colon-recto y estómago, para los hombres pulmón, próstata, estómago y colon-recto, y para las mujeres se colocan en primera posición los tumores femeninos de mama y cervix seguidos de los digestivos colon-recto y estómago.

Lo más interesante de este estudio es que a nivel mundial, el cáncer de esófago se sitúa inmediatamente por detrás de los grandes tumores digestivos (colon-recto, estómago e hígado), pero por delante de los de páncreas a diferencia de nuestro registro.

16.11 CAUSA DE MUERTE

El cáncer de esófago es uno de los tumores más letales que se conocen, tan sólo superado en agresividad y frecuencia por las neoplasias de pulmón, estómago, hígado y páncreas^{2,8,11,13,23-24,40,57,66,75-76,267,277-279,281,380-381}.

En frecuencias absolutas es un tumor relativamente poco frecuente, pues suele ocupar entre la decimosexta y la vigésima posición de los tumores en los países desarrollados. Entre éstos hay que excluir a China y a los países menos desarrollados que pertenecen al cinturón del Caspio, donde es uno de los tumores más frecuentes. Es debido a los casos que aportan estos países, que llega a ocupar la octava posición en frecuencia a nivel mundial y la sexta en cuanto a mortalidad^{2,115}.

De esta manera en términos de mortalidad se sitúa rápidamente entre los primeros, sobre todo en los hombres, como sucede en los datos recogidos por el SEER donde no

entra entre los diez primeros tumores más frecuentes, y por el contrario se coloca el séptimo en cuanto a mortalidad masculina por cáncer se refiere ^{13,267}.

De hecho según los datos aportados por el GLOBOCAN ², una vez calculadas las tasas estandarizadas por edad, sólo superan en mortalidad masculina al esófago los tumores de pulmón, estómago, hígado y colon-recto, y en mortalidad femenina los mismos y además los tumores de mama. Todos estos tumores salvo los de hígado, tienen una incidencia enormemente elevada a nivel mundial por lo que justifican altas tasas de mortalidad. En el caso de los tumores de mama el pronóstico ha mejorado sustancialmente y sólo se encuentran en esta lista por ser actualmente los más prevalentes en el mundo (incluso afectando en la inmensa mayoría de los casos sólo a las mujeres).

Por otro lado donde se registra un mayor número de casos, mayor es la mortalidad como sucede en China o en Irán. En China concretamente hay dos provincias, la de Henan y la de Hebei que presentan las tasas más altas de mortalidad del mundo por cáncer de esófago, produciendo casi la mitad de los fallecimientos a nivel mundial por esta causa ^{23-24,106,108,115,152,159}.

Esta elevada mortalidad se mantiene a pesar de que, como autores chinos reconocen, ha disminuido porcentualmente la incidencia de estos tipos de tumores frente a otros como los de hígado y colon, que han aumentado. Sin embargo los datos siguen siendo tan elocuentes que en las regiones citadas en China, el cáncer de esófago es el primer tumor en ambos sexos en frecuencia y también en mortalidad por cáncer ^{23-24,106,108}.

En Europa la IARC estima que el 2,3% de los fallecimientos por causa tumoral se debe al cáncer de esófago. Al desagregar por sexos este porcentaje es hasta 3 veces mayor en los hombres (3,1%) que en las mujeres (1,2%) ^{7-8,21}.

En EEUU se estima que produce más de 13.000 muertes anuales (SEER ^{13,267}), mientras que en Canadá rondan los 1.500 óbitos por esta causa ²⁷⁷. Para el Reino Unido las estimaciones de la IARC son de más de 7.000 fallecimientos anuales (en este caso casi 3.000 mujeres). En España la misma fuente apunta a unas 1.800 muertes anuales por este tumor (casi 1600 en varones) ^{7-8,21}.

Autores como Newnham en Inglaterra y Gales, notifican que ha habido un aumento alarmante en los últimos 30 años del siglo XX, pasando prácticamente a duplicarse los casos tanto de incidencia como de mortalidad por cáncer de esófago ³³⁷.

16.11.1 Mortalidad general

En nuestro estudio hemos recogido un 76% de fallecimientos, siendo atribuibles directamente al tumor el 70% (501 casos). De otra manera, menos del 24% de la población se encontraba viva en el momento del estudio.

El 90% de las muertes en nuestra población se produjeron entre el sexo masculino, lo que supuso la eliminación por esta causa del 71% de los hombres. En las mujeres este porcentaje se redujo al 62,5%, por lo que en principio quedan más supervivientes femeninos que masculinos.

En España la mortalidad por cáncer esofágico (C00-C15) en hombres, según datos del Instituto de Salud Carlos III del año 2000 ⁴⁵⁶, fue de 1.553 fallecidos, lo que supone una tasa de mortalidad ajustada a la población europea (Tasa Eur) de 7,35 y ajustada a la población mundial (Tasa W) de 5,10.

Estas cifras apenas variaron en el año 2005 para la mujer, salvo la edad media que disminuyó en casi 2 años. Sin embargo para el hombre en el 2005 sí hubo cambios pues la tasa cruda disminuyó en casi 2 puntos enteros, lo que se tradujo en sendas disminuciones de las otras tasas. Por el contrario en el varón la edad media permaneció similar. Tabla LXVI.

La proporción entre hombre y mujer a favor del hombre se mantiene en esos dos años en torno a 6,5:1, cuando en nuestro estudio fue para las defunciones debidas expresamente al tumor 9:1.

Año	Defunciones		Tasa cruda		Tasa Europea		Tasa Mundial (W)		Riesgo acumulado		Edad	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
2000	1553	235	9,34	1,16	7,35	0,75	5,10	0,48	0,63	0,05	65,47	71,01
2005	1516	232	7,14	1,06	6,31	0,71	4,35	0,47	0,51	0,05	65,88	69,07

Tabla LXVI. Datos de mortalidad por cáncer de esófago en España. Años 2000 y 2005. I.S.Carlos III.

El Instituto de Salud Carlos III también aporta los datos de mortalidad del cáncer de esófago para la provincia de Madrid en el año 2000, lo que nos permite comparar esas cifras con las nacionales. En general las tasas son menores en la población madrileña que en el resto del Estado. Sin embargo la edad media en los hombres es mayor en los madrileños que en el resto de españoles con cáncer esofágico, mientras que en las mujeres es al contrario. Tabla LXVII.

Año	Defunciones		Tasa cruda		Tasa Europea		Tasa Mundial (W)		Riesgo acumulado		Edad	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
España	1553	235	9,34	1,16	7,35	0,75	5,10	0,48	0,63	0,05	65,47	71,01
Madrid	165	27	6,81	1,03	6,21	0,70	4,16	0,47	0,54	0,04	68,29	70,46

Tabla LXVII. Datos de mortalidad por cáncer de esófago en España y Madrid. Año 2000. I.S.Carlos III.

Aragones ³¹⁸ en una revisión reciente de la mortalidad por cáncer esofágico en España, encuentra un exceso de riesgo para esta patología en Galicia, Cádiz y las Islas Canarias para ambos sexos. Dado que en los varones hay un mayor riesgo en Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra y norte de Castilla y León, y en las mujeres en Extremadura y las áreas costeras de Málaga y Granada, deduce que debe haber factores de riesgo que sean diferentes para ambos sexos.

En este exceso de riesgo parecen implicados la contaminación ambiental, la exposición ocupacional y factores sociales. Los factores ambientales pueden explicar en parte el “cluster” que se ha encontrado en el suroeste de España donde existen las tasas más altas de mortalidad para ambos sexos. Esta zona incluiría parte de las provincias de Huelva, Sevilla y Cádiz, que parecen estar expuestos a una mayor proporción de contaminantes que incluyen metales pesados y radiactividad en el agua.

Otras regiones expuestas de forma natural a la radioactividad debido al alto contenido en granito de su suelo son Galicia y Extremadura. Esto podría explicar el aumento de riesgo en Galicia para ambos sexos, sin embargo en Extremadura la mayor mortalidad sólo acontece en los hombres.

Aragones coincide con gran parte de la literatura revisada en que el alcohol y el tabaco pueden influir en una mayor afectación del sexo masculino ^{81-88,103-104,132-133,308,312-317,327,330}, puesto que hay otros tumores claramente asociados a estos factores, como los de vejiga y pulmón, que tienen una mayor mortalidad en las mismas zonas geográficas que el cáncer de esófago (suroeste de Andalucía, costa Cantábrica y de Galicia, e Islas Canarias). En estas zonas también parece importante la forma de consumo del tabaco (intensidad, duración y tipo) y del alcohol. Sin embargo esto no explicaría que en las Canarias el riesgo elevado es para ambos sexos.

Según datos de la IARC ²¹ el AC llega a representar el 20% de los tumores esofágicos en Granada, Mallorca y Murcia (porcentaje similar al nuestro), mientras que en otras zonas no sobrepasa el 10% (Navarra, Gerona y Asturias). Aragonés considera

que existe también un patrón geográfico para la distribución de la obesidad en España, a la que considera junto con el RGE los principales factores de riesgo para los AC⁹³⁻¹⁰⁵.

Así la prevalencia más alta de obesidad de nuestro país en las mujeres de Andalucía y Extremadura, junto con una exposición baja al alcohol y al tabaco³²⁶ podrían explicar esa mayor tendencia del sexo femenino a padecer tumores esofágicos en las regiones indicadas.

Por otro lado para explicar el exceso de mortalidad por cáncer esofágico en ambos sexos en regiones como Galicia y las Canarias, con una prevalencia de obesidad femenina también elevada, hay que buscar la causas en el Reino Unido considerado el país de la Unión Europea con mayores tasas de incidencia y de mortalidad por este tumor para ambos sexos³³⁷.

Cheng³⁵⁸ para explicar esa excesiva mortalidad en las mujeres inglesas, recoge como posibles factores de nuevo un índice de masa corporal elevado con un consumo bajo de frutas, mientras que en el caso de las escocesas también con altas tasas de AC, a la obesidad y a la presencia de abundantes grasas saturadas en la dieta, habría que sumar el consumo de tabaco que también se relaciona con el AC.

Por otro lado la dieta también parece fundamental y aunque no hay evidencia de consumo de vegetales encurtidos o alimentos mohosos como en China o Irán^{115,150-153,159,307,356}, sí es posible que las nitrosaminas implicadas en la génesis de estos tumores se estén ingiriendo de otra manera¹³⁵⁻¹⁴⁸. Así el hecho de que gran parte de esas zonas de riesgo se circunscriben a la costa (Cantábrica, Galicia, Andalucía, Islas Canarias) sugieren que el consumo de pescado o productos marinos contaminados esté imbricado en la génesis de estos tumores.

De forma similar a como en Francia se ha sUEGrido que el ácido okadaico (agente cancerígeno) es la principal toxina presente en las costas francesas, se ha detectado ácido okadaico en los mejillones gallegos (una de las principales fuentes económicas de esta comunidad autónoma). Sin embargo todavía no hay suficiente evidencia como para considerar el consumo de mejillones como posible causa de carcinogénesis.

En cuanto a otros hábitos alimenticios tampoco se ha podido constatar que el consumo de bebidas calientes como el té en China, Japón y Reino Unido^{131-134,357-358}, la sidra en el departamento de Calvados (Francia)^{311,336} o el maté en Sudamérica³¹⁻³³, tengan que ver con esa distribución geográfica del cáncer de esófago en España.

Por último la clase social baja, que es determinante como factor de riesgo del cáncer esofágico para muchos autores ^{157,316,320,354}, puede estar también implicada en la formación de ese “cluster” o grupo de riesgo localizado en Andalucía.

La mortalidad por edad es mayor en los decenios mayoritarios (55-65 y 65-74) en nuestra población; esto es lógicamente plausible porque hay más casos en esos grupos. La mortalidad por complicaciones clínicas presenta dos picos de máxima incidencia a los 60 y a los 80 años respectivamente, mientras que el número de muertes por causas no relacionadas con el tumor es máximo entre los 60 y 90 años, si bien son unidades aisladas. En esto coincidimos con el SEER ²⁶⁷ que presenta una edad media a la muerte de 70 años.

Al analizar la mortalidad entre mayores y menores de 65 años, el 70% de la población ha fallecido tanto por encima como por debajo de esa edad. En los mayores de 65 años la mortalidad por complicaciones clínicas y la no relacionada con el tumor son el doble que las mismas en los menores de esa edad, luego hay más supervivientes entre los menores de 65 años que entre los mayores, lo que se puede explicar por un mayor porcentaje de comorbilidades en nuestros pacientes mayores.

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, en nuestro estudio hay más vivos por debajo de los 65 años que por encima. De hecho en el momento del análisis no quedaba ningún caso vivo con más de 90 años.

Al analizar por decenios según el SEER ^{267,282}, la edad vuelve a ser determinante pues mientras la progresión tumoral explica el 90% ó más de las muertes, en el último grupo (75 ó más años) sólo justifica el 83%, porque por la misma razón de antes las comorbilidades y complicaciones clínicas debidas al tumor o no, se disparan a partir de esta edad ^{399,428}.

La distribución de los fallecidos por causa atribuible al tumor sigue una distribución homogénea entre los tumores localizados, regionales y diseminados. Dentro de cada extensión los porcentajes de muertes debidas al propio tumor van *in crescendo* en un sentido lógico según va extendiéndose el tumor, lo cual es biológicamente plausible.

Las proporciones de óbitos por complicaciones clínicas no varían en los tres grupos de extensión. No se encuentran muertes por causa no relacionada con el tumor en la extensión regional y tan sólo una en la diseminada. Debido a esta escasa casuística, sobre todo en el último grupo, es lógico que las diferencias sean estadísticamente significativas, y por ello no se han tenido en cuenta.

En cuanto a los tumores in situ, los dos CCE habían fallecido por otra causa distinta del tumor, mientras que los dos AC estaban vivos en el momento del estudio.

La distribución de las muertes por progresión tumoral entre las histologías, fue consecuente con la distribución general por grupos histológicos. Por otro lado la progresión tumoral fue la principal causa de muerte entre los tres grandes grupos histológicos (73% de CCE, 63% de AC y 69% de “Otros”). La mortalidad relativa por progresión tumoral en cada grupo histológico en los tres grandes grupos estuvo en torno al 90%.

De una forma lógica la causa de muerte más frecuente fue la progresión tumoral en los tres tercios (cerca del 70% en los tres). Por otro lado los tumores torácicos y abdominales fueron responsables cada uno del 25% del total de exitus por progresión tumoral, mientras los cervicales no tuvieron una representación mayor del 12%. No hubo significación estadística en todas estas diferencias.

Tampoco se alcanzó la significación estadística entre la causa de muerte y la presencia o no de TPM, volviendo a ser la progresión tumoral la principal causa de muerte tanto entre los TPM (78%) como entre los que no (69%).

La opción de no tratar se lleva lógicamente el mayor porcentaje de fallecidos por causa tumoral (72,5%), mientras que la cirugía aparece con una elevada tasa de mortalidad (67,6 por cada 100 pacientes), pero también como la opción que mayor porcentaje de sujetos vivos presenta (32,4%) de forma similar a lo que hemos encontrado en la literatura^{228-229,285-287,294,362-364,367-372,375,382,386-387,392-399}.

A pesar de esa elevada mortalidad, parece lógico que si la cirugía se ha aplicado en primera opción al 26% de los pacientes, represente el 25% del total de muertes por cáncer, de la misma manera que también entra dentro de lo posible que represente el 23% del total de muertes por todas las causas.

Por el contrario es el grupo de los paliativos el que representa el mayor porcentaje de muertes atribuibles al tumor (30%), lo cual es también biológicamente plausible pues es en los tumores más extendidos donde se aplican estas técnicas, y lógicamente son también los que en casi todos los casos producirán más fallecimientos. Así de todos los que se les practicó medidas paliativas el 80% murieron por causa del tumor.

Sin embargo fue el grupo de los pacientes a los que se les había aplicado QT, el que obtuvo el mayor porcentaje de muertes (86%), lo cual no concuerda exactamente con la literatura internacional revisada^{225-227,237-245,250-257,280,376,388-391,408-409,433-434}, pero sí

con la nacional donde los tratamientos que incluyen QT no han cumplido con las expectativas en parte de los estudios realizados ^{344,346}.

El 97% de los pacientes con recurrencias que fallecieron fue debido a la progresión del tumor, lo que da un índice de la malignidad y agresividad de esos tumores. Pero ese porcentaje también es elevado entre los pacientes que no presentaron recurrencias y que fallecieron a causa del tumor (91%). Se trata por lo tanto de tumores muy malignos independientemente de si recurren o no.

Por otro lado dado la forma de registro de las recurrencias en el SIDC (supuestamente se descubren como pronto al año en la revisión anual, que es cuando se codifican como “vivo con tumor”) y dada la agresividad y rapidez de estos tumores que matan muy rápido, es posible que no nos dé tiempo a incluir en nuestro registro a esos tumores que recurren con una cadencia inferior al año.

El resultado más paradójico nos llegó al analizar la causa de muerte y la demora en el tratamiento. Aquellos pacientes que eran tratados antes de los 40 días desde el momento del diagnóstico, tenían una mayor mortalidad debida al tumor, que los tratados a partir de esos 40 días (74% vs. 66%). Además esas diferencias eran estadísticamente significativas.

Esa elevada mortalidad no tenía explicación posible y en un principio, dado que se producía justo nada más aplicar el tratamiento, podría ser incluso atribuida a éste. Tanta mortalidad conseguía que tan sólo estuvieran vivos el 20% de los pacientes tratados antes de los 40 días, mientras que ese porcentaje se elevaba al 30% si se trataban pasado ese límite.

16.11.2 Mortalidad prematura

Una de las ventajas del SIDC es que con los datos que habían ya recogidos, nos ha permitido calcular la mortalidad prematura acaecida en los 30 primeros días tras el tratamiento. Esta mortalidad se eleva al 16%. El interés de calcularla es que se puede relacionar directamente con el tratamiento aplicado y por lo tanto evaluar su utilidad.

No hay diferencias en la mortalidad prematura en cuanto al sexo, pero sí en cuanto a la edad pues en menores de 65 años fue del 12% vs. 20% en los mayores de esa edad. En este caso de nuevo puede explicarse esa mortalidad más elevada en los mayores, por las comorbilidades que presentan o porque soportan peor los tratamientos que los más jóvenes.

La mortalidad prematura también presentó diferencias significativas en cuanto a la extensión pero esta mortalidad fue coherente con el grado de extensión, pues fue aumentando según se extendía el tumor.

Los tercios torácico y abdominal presentaron una mortalidad prematura muy similar (12%, 13%), mientras que el tercio cervical fue el que menos muertes produjo en esos primeros 30 días (8%). Estos tercios presentaron diferencias estadísticamente significativas sobre todo con la localización SAI (la más numerosa) que tuvo la mayor mortalidad (23%).

Los CCE y los AC no presentaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad prematura (14% vs. 17%), aunque esta fue mayor en el grupo “otros”. De hecho entre los fallecidos el primer mes tras tratamiento el 55% fueron CCE por el 25% de AC. En el caso de los CCE ese porcentaje es menor que la distribución de ese tumor en la población general, mientras que para el grupo “otros” es mucho mayor, lo que nos lleva a deducir que en este último grupo esa mortalidad prematura es un riesgo real proporcionalmente mayor de lo esperado.

Parte de ese riesgo se puede explicar con las diferentes histologías que constituyen ese cajón de sastre, pues dada la naturaleza de extremada malignidad de gran parte de esos tumores (linfomas, sarcomas, carcinomas en anillo de sello, etc) es comprensible que tengan esa elevada mortalidad de forma tan temprana. A este hecho hay que sumar que estos tumores también tienen la mayor proporción (37%) en un estadio diseminado, alcanzando el total de neoplasias locorregionales o diseminadas el 68% en este grupo.

Aunque no hay diferencias significativas en la mortalidad prematura entre los TPM y los que no, destaca que esa mortalidad fue mayor entre los no TPM (16%). Posiblemente influya que no hubo mucha diferencia entre ambos porcentajes y que el número de TPM reales no representaba más del 9% del total de tumores,

La mortalidad prematura fue mucho mayor tras tratamientos paliativos (30%) y tras cirugía (23%). Este hecho se puede explicar en primer lugar porque los paliativos por definición se aplican a tumores extendidos o irreseccables, o pacientes con muy malas condiciones que impiden la cirugía.

En segundo lugar, se trata de cirugías muy agresivas que no están exentas de complicaciones, y por supuesto que van acompañadas de una elevada mortalidad. Sin embargo, muchos autores señalan que se ha progresado y se ha conseguido disminuir de una manera sustancial esa mortalidad en los últimos 30 años ^{228-229,416-417,430,457}.

En realidad esa mortalidad prematura tras cirugía es lo que hemos definido como mortalidad quirúrgica en el apartado siguiente en Sujetos y Métodos, por lo que se detalla a continuación.

La demora en el tratamiento de menos de 40 días arrojó de nuevo unos resultados peores en cuanto a mortalidad prematura (22,5%) que el retraso en el tratamiento superior a esos 40 días (mortalidad prematura: 14%) con diferencias estadísticamente significativas. Tampoco encontramos explicación lógica posible a este hecho.

No se pudo calcular la mortalidad prematura en los pacientes con recurrencias al estar éstas definidas como “los pacientes vivos con tumor en la revisión al año”, por lo que no puede morir en los 30 primeros días si tiene que estar vivo al año. Por esta razón volvemos a incidir en la necesidad de revisar este concepto de recurrencia.

Pero sí se pudo calcular la mortalidad prematura en los pacientes sin recurrencias, que fue del 16%, coincidiendo lógicamente con la mortalidad prematura general.

16.11.3 Mortalidad quirúrgica

Nuestro estudio también presenta como ventaja la posibilidad de calcular la mortalidad quirúrgica, es decir, aquella producida en los 30 primeros días tras cirugía. Esta mortalidad ascendió al 23%, representando los pacientes muertos tras cirugía en esos 30 días primeros el 6% de nuestra población total.

Se trata de una mortalidad muy elevada que no se ha encontrado en la mayoría de los estudios revisados, donde los más optimistas recogen porcentajes que llegan a disminuir esta mortalidad hasta un 3% ^{228-229,416-417,430,457}.

Hulscher ²²⁸ en el periodo 1994-2000 consigue una mortalidad quirúrgica global del 3% (en realidad hospitalaria, pero como él mismo describe no perioperatoria). Este mismo porcentaje registra Wilson en el Vancouver Island Cancer Centre ⁴¹⁷.

Hofstetter ⁴¹⁶ encuentra una mortalidad quirúrgica global del 7% con unos porcentajes parciales en el periodo 1970-2001 de 12%, 5% y 6% para los años 1970-1985, 1986-1996 y 1997-2001 respectivamente.

Esa elevada mortalidad quirúrgica sin embargo se puede explicar por distintos motivos entre los que se deben incluir la técnica quirúrgica y sus complicaciones, grado de extensión, localización anatómica, histología y edad del paciente. Es decir, prácticamente todas las variables que hemos ido considerando en nuestro estudio.

En primer lugar, aunque no disponemos en el registro de la técnica quirúrgica realizada, es de suponer que muy probablemente en aquellos tumores localizados o

regionales, por lo tanto la mayoría (73%), se aplicó alguna modalidad de cirugía transtorácica con las complicaciones, inconvenientes y mortalidad que conlleva, técnica que a pesar de tener sus defensores por sus ventajas demostradas incluso frente a técnicas menos agresivas, presenta una mayor mortalidad que la transhiatal ^{228-229,285-286,416,430-431,457}.

Johansson ²²⁹ en una revisión reciente, encuentra una mortalidad quirúrgica para la esofagectomía transtorácica (en bloque) que varía desde el 8% (Putnam ⁴⁵⁸) y 10% (Horstmann ⁴⁵⁹) a mediados de los 90, hasta más recientemente el 4% (Hulscher ²²⁸ y Swanson ⁴⁶⁰), pasando por el 5% (Altorki ⁴⁶¹) y 6% (Hagen ⁴²¹).

De la misma manera recoge para la esofagectomía transhiatal, una mortalidad quirúrgica que va desde el 5% desde los primeros trabajos de Orringer ⁴⁶² y Putnam ⁴⁵⁸ a principios de los 90, hasta un 2% de Hulscher ²²⁸ en el 2002. Sin embargo hay autores como Horstmann ⁴⁵⁹ a mediados de los 90, o más recientemente Rentz ⁴⁶³, que encuentran mortalidades muy elevadas para esta técnica (11% y 10% respectivamente).

Orringer ⁴³⁰ que fue el que introdujo la esofagectomía transhiatal a mediados de los 80, en otra revisión reciente en la que incluía más de 2.000 intervenciones de este tipo, registra una mortalidad quirúrgica del 1% para esta técnica vs. 4% para la transtorácica.

En países de nuestro entorno como Italia, Bidoli ⁴¹⁸ refiere una mortalidad quirúrgica muy parecida a la nuestra (22%) si bien hay que puntualizar que se trata de una serie escasa (32 pacientes quirúrgicos), pero tiene de similar a la nuestra que a esos pacientes sólo se les aplicó cirugía.

Delcambre ⁴⁶⁴ en Francia sorprendentemente no recoge ninguna mortalidad quirúrgica tras cirugía sola, mientras que en el marco de terapias neoadyuvantes alcanza el 13%. El grupo de pacientes quirúrgicos sin mortalidad fue también escaso como el de Bidoli (30), y lo único que se puede discutir es que esa no mortalidad se refiera sólo a la mortalidad hospitalaria a la que habría que sumar la producida tras el alta (que suele ser en lo que queda de esos primeros 30 días menor que la hospitalaria).

En esa escasa (nula) mortalidad influye también una gran selección de los pacientes tanto por edad como por la extensión, pues se trataba de un estudio de CCE que estaban localizados. De hecho consigue porcentajes de resección total (R0) muy elevados (82% en el grupo en el que aplicó QT-RT y 60% en los de únicamente esofagectomía). En cualquier caso es un dato a tener en cuenta y al que tienden los mejores centros especializados ^{228,427}.

En nuestro medio la revisión de Munitiz ⁴⁵⁰ para el periodo 1980-2001, recoge una mortalidad quirúrgica media que varía desde el 13,5% (1980-1987) hasta el 3,5% (1995-2001), con cifras muy similares a las encontradas a nivel internacional.

En otros estudios en nuestro país que analizaban la mortalidad postquirúrgica pero ahora con tratamientos neoadyuvantes, los porcentajes son variables desde Meneu Díaz ³⁴⁴ que registra una mortalidad tras cirugía de 10,4%, hasta Balart ³⁴⁶ que tiene que suspender su estudio por la elevada mortalidad (24%). Hernández Lizoain ³⁴⁷ encuentra una mortalidad superior tras la esofagectomía sola (10%) que tras la terapia combinada (8%).

En una revisión histórica que realiza Pera ⁴⁶⁵, recoge cómo la mortalidad tras esofagectomía disminuyó del 25% en los años 70 al 13% en los 80, y a su vez en los años 90 a cifras incluso inferiores al 5% que ya se han referido anteriormente. Este autor plantea como límite aceptable el 6% para aquellos centros con un elevado volumen de estas intervenciones ³⁹³⁻³⁹⁷, como sucede con nuestros hospitales de referencia.

Este mismo autor también reconoce que si se aplica alguna terapia neoadyuvante esa mortalidad quirúrgica puede elevarse al 8-10%, debiéndose ese exceso de riesgo claramente a la RT y/o QT. En cualquier caso esos porcentajes están muy lejos del encontrado en nuestro estudio.

Estos mismos porcentajes refiere González-González ⁴²⁹ en otra revisión reciente, argumentando que la mortalidad hospitalaria tras cirugía de esófago todavía permanece por encima del 10% en los países desarrollados ^{347,350,458-459,463}, y que sólo se alcanza el 5% y menos en un selecto grupo de hospitales ^{228,421,458,460-462} influyendo decisivamente la técnica empleada, pues de entre todos los autores, sólo Hulscher en la transtorácica consigue un porcentaje inferior al 5%.

De hecho González-González discute hasta los buenos resultados proclamados por Orringer ^{430,462}, pues en otra revisión reciente de autores del grupo de Orringer (Dimick ⁴⁶⁶) señalan que la mortalidad operatoria global en EEUU rondaría el 11,3%, mortalidad que sería muy parecida a la encontrada por el autor español en su experiencia ⁴²⁹.

Por lo tanto, a pesar de los excelentes resultados de algunos autores, la mortalidad quirúrgica real de esta patología tanto a nivel nacional como internacional, independientemente también de la técnica aunque sea inferior la transhiatal, debe estar próxima al 10-12%, con lo que las cifras encontradas en nuestro estudio no están justificadas por la técnica per se empleada.

En segundo lugar las variables que hemos ido analizando en nuestro estudio arrojan resultados múltiples y en algunos casos sorprendentes, que pueden justificar en parte esa mortalidad quirúrgica tan elevada.

Aunque en el sexo no hubo diferencias estadísticamente significativas, es de destacar que al igual que sucedía con la mortalidad prematura general, mueren más mujeres que hombres en esos 30 primeros días (18% vs. 16% mortalidad prematura general, 29% vs. 22% tras cirugía). Esta elevada mortalidad femenina puede estar en relación con otros factores como la extensión o el tipo histológico.

En la edad tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas cumpliéndose todos los pronósticos, de tal manera que los menores de 65 años tuvieron menos mortalidad que los mayores de esa edad. Este hecho concuerda con gran parte de la literatura revisada^{399,428}.

Por otro lado en la extensión también se cumplió lo predecible, y los tumores más extendidos fueron lógicamente los que más mortalidad quirúrgica presentaron (44%), frente a los localizados y regionales que tuvieron una mortalidad similar (18% y 22% respectivamente). Estas diferencias rondaron la significación ($p=0,051$), pero parecen lógicos y concuerdan con lo revisado.

Según la localización vuelve a ser el grupo SAI el que presenta una mayor mortalidad (30%), aunque sorprende que el tercio cervical sea el que más mortalidad acarrea (22%), incluso por encima del torácico (20%), tercio que presuntamente por una mayor dificultad de la técnica y una mayor agresividad (más complicaciones por lo tanto), produciría una mayor cantidad de muertes. Por otro lado y por estas mismas razones, parece lógico que el tercio abdominal sea el que menos mortalidad presenta (15%).

Tribulet⁴⁶⁷ en Francia registra una mortalidad quirúrgica del 5% para su serie de cáncer cervical similar a la nuestra (78 casos), muy inferior por lo tanto a la mortalidad encontrada en nuestro trabajo. Wang⁴⁶⁸ en un estudio de 41 pacientes con cáncer que envolvía la unión faringoesofágica, encontró que la faringolaringoesofagectomía realizada en estos pacientes provocaba una mortalidad del 10%, también por debajo de la obtenida en nuestra población.

La única explicación posible a tan elevada mortalidad en el esófago cervical es que en este tramo se presenten más complicaciones postquirúrgicas. En contra de esto aparece que la mortalidad por complicaciones clínicas es similar a la de los otros

tercios. Sin embargo si aparece dehiscencia de sutura de la plastia o de la anastomosis la mortalidad postquirúrgica puede encontrarse entre el 9% y 32% ⁴⁶⁹.

Pero las anastomosis cervicales que se fistulizan entre el 5% y el 15% ⁴⁶⁰, no tienen una mortalidad superior al 10% ⁴⁷⁰. La anastomosis cervical tiene como inconveniente que necesita una plastia más larga, pero para los cirujanos presenta más ventajas que inconvenientes pues permite un margen proximal mayor, estar lejos del campo de irradiación en caso de terapia neoadyuvante y en caso de fistula suele solucionarse con drenaje local ⁴⁶⁰.

Las dehiscencias de las anastomosis intratorácicas son menos frecuentes pero ocasionan más mortalidad (18%-35%) ⁴⁷¹, sobre todo por la sepsis intratorácica que pueden originar.

Junto con la localización de la anastomosis, son factores de riesgo para la dehiscencia: el tipo (manual o mecánica) ⁴⁷¹, el volumen de esofagectomías anuales realizadas por el cirujano ⁴⁶⁶, y otros factores comunes a otras anastomosis digestivas, como la tensión o la mala vascularización ⁴²⁹.

Para conseguir que se cierre antes la fistula se están utilizando actualmente prótesis plásticas o metálicas de manera similar al tratamiento de la disfagia ^{403,472}. Pero dada su escasa casuística es poco probable que justifiquen una elevada mortalidad postoperatoria.

Una explicación posible radica en un mayor número de complicaciones intraoperatorias tipo laceración traqueobronquial (muy rara), hemorragia (más frecuente) y lesión del nervio laríngeo recurrente. La mortalidad por esta última lesión no sería directamente por la afectación del nervio sino a través de posibles broncoaspiraciones, disnea y neumonía ⁴²⁹.

Sin embargo las complicaciones más frecuentes son de tipo pleuropulmonar (vg. insuficiencia respiratoria aguda, atelectasia, derrame pleural, empiema, neumotórax, neumonitis química, neumonía nosocomial y síndrome de dsitres respiratorio del adulto), que aunque son más propias de la esofagectomía transtorácica en los tumores torácicos, también pueden producirse en los cervicales (vg. neumonitis química por broncoaspiración).

El grupo de Triboulet en Francia encuentra que la mortalidad quirúrgica en los tumores de esófago cervical, cabeza y cuello fue del 5%, presentando como principales complicaciones las respiratorias y las dehiscencias de las anastomosis ⁴⁷³.

En España Munitiz ³⁵⁰ también encuentra como principales complicaciones las pulmonares y las fistulas de las anastomosis. Dado que tanto para Triboulet como para Munitiz estas complicaciones son muy frecuentes en los tumores CCE, que por otro lado son mayoritarios en el tercio cervical (en nuestro estudio son el 85% de los tumores de este tercio), es de suponer que este tipo de tumores a pesar de ser poco frecuentes presentan complicaciones que son las que elevan esa mortalidad.

Para poder comprobar estas complicaciones en nuestro trabajo, es obligado revisar la historia clínica del paciente, o acceder a la misma dentro de cada red local intrahospitalaria, por lo que son necesarios más estudios para corroborar esta hipótesis.

La mortalidad quirúrgica por histologías tampoco mostró diferencias significativas, si bien fue mayor en los CCE (23%) que en los AC (17%), al contrario que sucedía con la mortalidad prematura; por otro lado el mayor porcentaje de muertes ahora se encontró en el grupo “otros” (39%). Esta mayor mortalidad quirúrgica en los CCE está bien documentada y concuerda con lo revisado en la literatura ^{350,386,418}.

Por otro lado posiblemente uno de los factores que más influya en esa disminución de la mortalidad quirúrgica de los AC a nivel internacional ^{228-229,458-459,462}, y también en algunas publicaciones a nivel nacional ^{350,392}, sea una mejor selección de los pacientes.

Gockel ⁴⁷⁴ señala que la mortalidad quirúrgica ha disminuido en la última década de un 8% a un 3% en los AC de esófago, porque se suelen escoger para cirugía los pacientes con un ASA (clasificación de la American Society of Anesthesiologists) más bien bajo (I o II) y con una extensión localizada (I-IIa). A esa disminución de la mortalidad se suma que se realizan cada vez más resecciones transhiatales que como se ha comprobado tienen menor mortalidad que las técnicas transtorácicas ^{228-229,350,392,416-417,430,457}.

Pero esa disminución de mortalidad tras cirugía también se ha producido en los CCE en los que se aplica el abordaje transtorácico. Whooley ⁴⁵⁷ constata en las dos últimas décadas del siglo XX, una disminución del 16% al 3% de esa mortalidad tras esa técnica, y lo atribuye directamente a una disminución de la incidencia de las complicaciones respiratorias postoperatorias que llevaban a la insuficiencia respiratoria.

Brücher ⁴⁷⁵ refiere que la clave del éxito de los tratamientos (concretamente de los neoadyuvantes) radica en la respuesta o no del paciente a estos tratamientos. Esto se refleja en que aquellos pacientes que responden al tratamiento (él define a los respondedores del tratamiento como aquellos que presentan menos del 10% de células

tumorales residuales en tejido esofágico o en ganglios linfáticos), tienen una mortalidad quirúrgica en esos 30 días tras tratamiento del 1% frente al 6% de los no respondedores.

De esta manera encuentra la mortalidad quirúrgica más baja en toda la literatura y además para CCE en cirugía transtorácica con terapia neoadyuvante, con lo cual la buena selección de los pacientes vuelve a ser fundamental.

Además concluye que los no respondedores al tratamiento presentan junto con una mayor mortalidad quirúrgica, una mayor morbilidad a expensas de complicaciones respiratorias postquirúrgicas.

Por lo tanto la clave en la mortalidad postquirúrgica, tanto para los CCE como para los AC, parece estar en el control de esas complicaciones, de tal manera que aquellas series que recojan menos complicaciones obtienen menos mortalidad tras la cirugía.

En cuanto a los TPM tuvieron una mortalidad prácticamente idéntica a los no TPM, lo que concuerda con lo publicado por Triboulet et al ⁴⁷³, que establece que aquellos pacientes con cáncer de esófago asociado a tumores de cabeza y cuello se les puede aplicar un tratamiento agresivo que incluya una esofagectomía total, sin aumentar la mortalidad en comparación con aquellos pacientes operados de un tumor esofágico aislado.

Al igual que sucediera con la mortalidad general en aquellos pacientes tratados antes de 40 días desde el diagnóstico, la mortalidad quirúrgica en esos mismos pacientes fue más elevada (26%) que la misma provocada por un tratamiento aplicado pasados esos 40 días. Es un hecho para el que no encontramos de nuevo explicación, pues a pesar de la agresividad de la cirugía ésta per se no justifica una mortalidad tan elevada.

17 SUPERVIVENCIA

El cáncer de esófago presenta una de las supervivencias más bajas de todos los tipos de tumores, a la altura de los grandes asesinos (“big killers” de la literatura anglosajona) como son el cáncer de pulmón, estómago, hígado y páncreas ^{2,8,11,13,23-24,40,57,66,75-76,267,277-279,281,380-381}.

Al compararlo con otros tumores como los de cabeza y cuello con los que guarda una gran familiaridad histológica (la mayoría como en el esófago son CCE), las diferencias en la supervivencia de esos pacientes con CCE siguen la regla general que cuanto más inferior y más posterior, peor pronóstico en la supervivencia. Serían por este orden: labios, cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y esófago ²⁶⁸.

El *EUROCORE-3* ^{12,279} confirma este hecho, determinando que los tumores del tracto aerodigestivo superior incluyen localizaciones con excelente pronóstico (cáncer de labio: 94% a los 5 años); buen pronóstico (glándulas salivales: 61%, o laringe: 62%); mal pronóstico (lengua: 39%, cavidad oral: 45%, orofaringe: 32%, nasofaringe: 43%); pésimo pronóstico (hipofaringe: 25%) y el peor de todos estos el esófago: 10%.

La supervivencia media en nuestra población fue de 20,9 meses (EE=1,5 meses). En el primer año, la supervivencia acumulada fue de 43%, a los cinco años 10% y a los 10 años de 4%. Estos datos en un principio concuerdan con las publicaciones revisadas que estiman que la supervivencia al primer año ronda el 50% y el 10% a los 5 años.

Si comparamos el cáncer de esófago de nuestra serie con el cáncer de labio con los datos proporcionados por el SIDC ²⁶⁸, se puede comprobar que las diferencias entre ambos tipos de tumores son abismales pues se trata de las dos caras de una misma moneda. Tabla LXVIII.

Cáncer	Población total N	N casos fallecidos	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año	Acumulada 5 años	Acumulada 10 años
Esófago	718	549	20,9	0,43	0,1	0,04
Labio	495	58	178,7	0,97	0,87	0,79

Tabla LXVIII. Supervivencia acumulada: cáncer de esófago vs. cáncer de labio (proporción).

Aunque el trabajo de Domínguez ²⁶⁸ abarca el periodo de estudio 1990-2001 (por lo tanto cinco años menos que el nuestro), dado que se trata de la misma población general y que posiblemente hayan estado expuestos ambos grupos a los mismos factores poblacionales, nos sirve de muestra general para exponer gráficamente la malignidad del cáncer de esófago.

Este simple hecho revela que los estudios poblacionales que comparan supervivencias entre poblaciones son de los más controvertidos. Esas diferencias en cuanto a supervivencia son muy difíciles de valorar, puesto que pueden ser debidas a múltiples factores como el retraso de la muerte o el diagnóstico temprano.

Por un lado, el retraso en el fallecimiento puede deberse bien al éxito del tratamiento convencional gracias a un diagnóstico precoz o bien a un acceso más fácil a la terapia. Esto obliga a una estandarización en los procesos de registro, tanto del estadiaje, como del tipo de tratamiento entre otros, que no siempre tienen disponibles los propios registros.

Por otro lado el diagnóstico precoz conlleva el manejo del tumor en un estadio más incipiente con lo que se le pueden aplicar al paciente las técnicas terapéuticas con los mejores resultados del momento, lo que redundará en una mayor supervivencia como se ha visto anteriormente ⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁵.

Puede suceder que cada registro maneje una versión diferente de la CIE-O, un estadiaje al diagnóstico distinto como ya se ha discutido ³⁶¹⁻³⁷⁰, o unos periodos de tiempo que no coinciden como ha sido el ejemplo, empleando por lo tanto cada uno una medida diferente de la supervivencia.

El programa *EUROCORE-3* ⁴⁷⁶ presenta las comparaciones ya realizadas, teniendo en cuenta tanto los posibles sesgos como las características propias de cada registro de los que se nutre.

Sin embargo para nosotros el *EUROCORE-3* que nos debe servir de referencia, no nos es completamente útil para compararnos al no recoger variables que nosotros hemos podido obtener ya sea directamente del SIDC, ya por cálculo de nuevas variables como ha pasado con la demora y la recurrencia.

Teniendo todo esto en cuenta y salvando las diferencias propias de cada registro nos podemos comparar con el SEER, el *EUROCORE-3* (ya se disponen de algunos datos del *EUROCORE-4* ⁴⁷⁷ publicados este mismo año) o el NCDB entre otros.

El *SEER* ²⁶⁷ ofrece una supervivencia relativa para el periodo 1996-2002 de 15,6% a los 5 años, supervivencia que es superior a la nuestra. En este dato influyen múltiples variables que posteriormente se discutirán como la histología, la extensión o la localización.

El *EUROCORE-4* ⁴⁷⁷ no contempla al cáncer de esófago entre los tres más malignos, aunque por supervivencia se situaría inmediatamente detrás de ellos. La novedad que aporta este estudio es que por primera vez en muchos años se comprueba

una tendencia global hacia una mayor supervivencia en el continente europeo. Así si para el periodo 1990-1994 el *EUROCARE-3* aportaba una supervivencia de 9%, para el periodo 1995-1999 es ya del 12,3%, y aunque en el momento de la redacción de este manuscrito no se disponen las cifras oficiales del periodo 2000-2002, es factible que en este último periodo también haya mejorado la supervivencia en el cáncer esofágico en Europa.

En nuestro estudio también coincidimos con el *EUROCARE-4* al analizar las supervivencias a lo largo del periodo de estudio por sexenios. De esta manera se constata una tendencia a la mejora en la supervivencia a los 5 años según nos vamos acercando al momento presente. Así la supervivencia ha pasado de estar en un 6% en el periodo 1990-1995 (por debajo de la media europea), al 8% en los años 1996-2001 (todavía por debajo) y al 18% en el último periodo (ya claramente por encima de la media europea, a expensas de obtener el dato definitivo que puede rondar el 14%-15%).

El *NCDB*^{281,365} manejaba unos datos a mediados de los años 90 que indicaban que aquellos tumores esofágicos diagnosticados a finales de los 80, presentaban una supervivencia a los 5 años próxima al 20%. Este dato se ha visto ensombrecido por el aumento sustancial de los tumores esofágicos en la década de los 80, y sobre todo en los 90, a expensas básicamente del AC^{60,296,330}.

La *Canadian Cancer Society*²⁷⁷ coloca al cáncer de esófago penúltimo en su lista de supervivencia para los casos diagnosticados entre 1996-1998, pues sólo logra un 13%, siendo superado en malignidad únicamente por el tumor de páncreas (6%), y estando a la par de otros tumores letales como el de hígado (14%) y pulmón (16%).

Sundelöf⁴⁷⁸ utilizando el *Swedish Cancer Registry* ha publicado este mismo año una supervivencia del 12% a los 5 años para el periodo 1995-1997, supervivencia muy superior a la nuestra para esos años (8%).

El *Thames Cancer Registry*⁴⁵⁴ para el periodo 1996-1999 aporta una supervivencia del cáncer de esófago en el Reino Unido no superior al 8% en ambos sexos, supervivencia que sólo es menor en los cánceres de pulmón y páncreas. Es idéntica a la nuestra para ese periodo, con el agravante que es una de las supervivencias más bajas encontradas en Europa para el cáncer esofágico.

Newnham³³⁷ utilizando el *Thames Cancer Registry*⁴⁵⁴ pero también el National Cancer Intelligence Centre, recoge una supervivencia no superior al 6% para el periodo 1992-1994 en toda Inglaterra y Gales, supervivencia con la que coincidimos para ese periodo.

17.1 SEXO

El esófago al igual que sucede con los otros grandes tumores malignos (pulmón, estómago, hígado y páncreas) presenta una mayor mortalidad en los varones, lo que se traduce en una mayor supervivencia para las mujeres.

El *SEER*²⁶⁷, hace distinciones del sexo en cuanto a la etnia, debido a las diferencias que ya se han comentado en cuanto al tipo histológico y la raza (AC más frecuente en caucasianos y CCE en negros). De esta manera registra una supervivencia a los 5 años para el cáncer de esófago (1996-2002) del 16,2% en hombres blancos vs. 16,8% en mujeres blancas, y 10,8% en hombres de raza negra vs. 11,8% en mujeres de raza negra.

El *EUROCARE-3*²⁷⁹ también registra una mayor supervivencia a los 5 años en las mujeres (10,5% vs. 8,5%); parte de esas diferencias se pueden explicar por un diagnóstico más temprano entre las féminas (como puede suceder para los melanomas y cánceres de colon-recto), con lo que se abordaría al tumor en un estadio más localizado.

El *EUROCARE-4*⁴⁷⁷ sigue recogiendo esas diferencias con una ligera ventaja para las mujeres, aunque en función del país y también del periodo pueden ser incluso superiores para el hombre como sucede para Escocia (1997-2001) e Italia (1998-2005). Por otro lado en Inglaterra, Gales y Escocia se siguen recogiendo las supervivencias a los 5 años más bajas del continente para ambos sexos, añadiéndoseles Eslovenia (1998-2002) con supervivencias por debajo del 10% (hombres: 7%, mujeres: 9%).

La *Canadian Cancer Society*²⁷⁷ para los años 1996-1998 registra una supervivencia a los 5 años de 12% para los varones y del 16% para las mujeres siguiendo la misma tendencia que en EEUU y en Europa.

En nuestro estudio los hombres al año tenían una supervivencia del 43% y a los 5 años del 10%. EEUU y Canadá presentan por lo tanto mejores supervivencias que en nuestro estudio, pero nuestra cifra es superior a la de otros países de nuestro entorno (Francia 1995-1997: 9%; Inglaterra y Gales 2000-2001: 8%) y próxima a la de otros países mediterráneo (Italia 1995-1999: 11%)⁴⁷⁷.

En el caso de las mujeres la supervivencia al año es parecida a la de los hombres (40%) para a los 5 años superar ligeramente a los varones (11%). Esta supervivencia es ligeramente superior a la media europea en el *EUROCARE-3* (10,5%) para el periodo 1990-1999 pero inferiores a las mujeres canadienses y norteamericanas, independientemente de la etnia^{267,277,279}.

Esa mayor supervivencia en las mujeres no es estadísticamente significativa, pero a pesar de esto se introdujo esta variable en el análisis multivariante donde no influye en la ecuación final.

Al igual que se plantean en el *EUROCORE-3*²⁷⁹, es posible que esa mayor supervivencia se logre porque se diagnostican menos tumores diseminados en las mujeres (21%) que en los hombres (27%).

Obtuvimos una supervivencia media en los hombres de 21 meses por 17 de las mujeres.

17.2 EDAD

17.2.1 Mayor y menor de 65 años

En nuestros pacientes la supervivencia de los menores de 65 años fue significativamente mejor ($p < 0,001$) que en los mayores de esta edad, con una supervivencia media de 24 meses en los menores vs. 16 meses en los mayores.

De hecho la supervivencia a partir de los 5 años es el doble en los jóvenes que en los mayores, manteniéndose esta circunstancia hasta prácticamente los 10 años de seguimiento.

La mejor supervivencia de los pacientes jóvenes se puede explicar en parte porque estos pacientes son candidatos a terapias agresivas (cirugía en bloque o linfadenectomías en 2 ó 3 campos), que además soportan mejor y que son como ya se ha comentado las que mejores resultados dan a largo plazo.

Por otro lado no parece influir excesivamente la extensión del tumor pues la distribución de los estadios según la edad es muy similar en mayores y menores de 65 años (locales: 37% y 39% respectivamente; regionales: 31% y 36% respectivamente), pero esas mínimas diferencias que no fueron significativas en el análisis bivariante, ayudan a mejorar el pronóstico en los menores.

En nuestro caso, la influencia de la edad, aunque siempre presente, es menor, debido a que nuestra supervivencia es causa específica y no global (en la primera sólo se tiene en cuenta las muertes producidas por el tumor y no por otras causas, como las debidas al envejecimiento, mientras que en la segunda no se diferencia cuál es la causa de la muerte).

Coincidimos con la mayor parte de la literatura que las mayores supervivencias en el cáncer de esófago se encuentran en los pacientes más jóvenes^{12,267,277,279,281,365}.

17.2.2 Edad en quinquenios y decenios

La comparación de los datos de los diferentes registros agrupados por edades (EUROCORE-3, SEER), demuestra que la supervivencia disminuye según van aumentando las edades en los quinquenios o decenios. Este hecho es más marcado a partir del corte de edad 55-65 años, siendo los mayores de 75 años los que menos sobreviven.

En nuestra población se observan diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro quinquenios que abarcan desde los 40 a los 60 años con respecto a los mayores de 75 y los menores de 40, con una $p < 0,05$.

Cuando el análisis es por decenios se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los menores de 35 años y los mayores de 75, con respecto a los demás grupos donde localizamos las mejores supervivencias.

Este hecho es biológicamente plausible pues como ya se ha comentado los mayores de 75 años no toleran terapias tan agresivas y presentan además una mayor mortalidad.

Para los menores de esa edad la explicación habrá que buscarla entre otras razones en el tipo de histología. Por debajo de los 35 y por encima de los 75 el tumor mayoritario es el AC, que a pesar de no tener en principio por la técnica un mayor número de complicaciones, puede que se diagnostique en un estadio más avanzado. Este razonamiento se cumple al comparar los AC con los CCE, pues aparecen más AC diseminados (28% vs. 23%). Sin embargo los tumores con mayor proporción de diseminados en nuestro estudio son los “otros” (36%).

Esa mayor supervivencia en menores de 65 años la encontramos en el SEER²⁶⁷ al revisar tanto la supervivencia global como la relativa, tanto para los grupos mayor/menor 65 años como para todos los decenios del SEER¹.

¹ Es preciso recordar que el concepto de supervivencia relativa nos indica la probabilidad que tiene un sujeto con cáncer de morir por una causa diferente al cáncer comparándolo con la expectativa de vida de la población sin cáncer

17.3 HISTOLOGÍA

La histología influyó de forma estadísticamente significativa en la supervivencia. Las diferencias fueron mayores entre el grupo “otros” y los CCE y AC.

Los tumores con mayores supervivencias son los AC (media 22 meses), seguidos por los CCE (media 20 meses) y los de peor pronóstico el resto (media 17 meses).

Sin embargo aunque en promedio los AC tienen una mayor supervivencia, son los CCE los que más sobreviven a los 10 años (4%). Paradójicamente el grupo “otros” es el que presenta una mejor supervivencia a los 5 años (12% vs. 11% de AC y 9% de CCE).

El hecho de que el CCE obtenga las mejores supervivencias a los 10 años hay que relacionarlo directamente con los tratamientos (cirugía), y con una buena selección del paciente que se traduce en una buena respuesta de estos pacientes al tratamiento. Se trata por lo tanto de pacientes en los que se ha logrado la ansiada R0 y por lo tanto no ha habido recurrencia.

A pesar de la variabilidad de los resultados y de la no similitud en las cifras exactas, nuestros datos concuerdan en la supremacía del CCE con Altorki ³⁶³ (65% en CCE vs. 46% en AC), Alexandrou ³⁷⁷ (20% vs. 18%) y Alexiou ³⁸⁶ (32% vs. 19%). También coincidimos con la mayor supervivencia del CCE con Gockel ⁴⁷⁹ (al año: 36,5% vs. 23,7%) y con Schattenkerk ⁴⁸⁰ (a los 3 años: 33% vs. 31%).

Sin embargo otros autores como Siewert ³⁸² (30% en CCE vs. 42% en AC) o Sundelöf ⁴⁸¹ (7% vs. 13%) recogen una mayor supervivencia en los AC. La importancia de este último registro es doble. Por un lado se trata de un registro general de la población sueca en el periodo 1990-1996. En realidad comprueba la clara mejoría en supervivencia entre los suecos frente al cáncer de esófago desde 1961 hasta 1996.

Por otro lado es de los pocos registros que presentan supervivencias similares a la nuestra en cuanto a porcentaje, pues el resto de autores recogen series muy importantes pero suelen ser localizadas en un solo hospital con lo que puede tratarse de pacientes muy seleccionados con lo que se podría estar incurriendo en un sesgo de selección, mientras que este registro recoge datos de toda Suecia.

Rohatgi ³⁷⁸ también encuentra esta supervivencia mayor en el AC incluso distinguiendo entre aquellos pacientes que respondían completamente al tratamiento (pCR: 54% en CCE vs. 71% en AC), frente a los que no (41% vs. 51%).

Esta mayor supervivencia en los AC se atribuye por algunos autores (Stein ⁴⁸²) a una mayor presencia de ganglios linfáticos afectados (N1) en los CCE frente a los AC. Así en una situación de N0 este autor encuentra una supervivencia de un 79% frente a

un 48% en los N1. Por otro lado los CCE registran una supervivencia de 63%, mientras que en los AC es del 83% a los 5 años. Esta ventaja para el AC se mantiene cuando los pacientes son N0, el cáncer se localiza en la mucosa o en la submucosa.

Al compararnos con estudios realizados en nuestro país, Munitiz³⁵⁰ obtiene una supervivencia media de 15 meses para los AC y de 13 para los CCE. De hecho para él las supervivencias en ambos tipos histológicos fueron muy similares e incluso a los 10 años fueron ligeramente superiores en el CCE (66%, 25% y 21% al año 1, 3 y 5 respectivamente) vs. AC (68%, 25% y 19% respectivamente).

Nuestra supervivencia media de casi dos años para el AC se correlaciona con que el tipo histológico es fundamental al introducirlo en la ecuación final (Cox). El hecho de presentar un AC se comporta como un factor pronóstico positivo con un OR de 0,739 (IC 95%: 0,594;0,918) frente al presentar un CCE, lo que concuerda con la literatura revisada.

17.4 LOCALIZACIÓN

La localización influyó de forma estadísticamente significativa en la supervivencia. Las diferencias fueron mayores entre cualquier localización en cualquier tercio y el grupo SAI.

Sin embargo para los tres tercios entre sí no hubo diferencias significativas. El tercio anatómico con mayor supervivencia es el abdominal (media 2 años), el que menos el cervical (18 meses) y el torácico queda en situación intermedia (20 meses).

De hecho son los tumores abdominales los que presentan alguna supervivencia a los 10 años (9%), mientras que los cervicales no llegan a los 5 años de supervivencia.

El que los pacientes de nuestro estudio con tumores abdominales presentaran mejores datos de supervivencia se correlaciona con la hegemonía del AC frente al CCE, pues los AC son mayoritarios en el tercio abdominal (50%). Sin embargo este dato choca con que el 62% de los tumores AC estaban en un estadio regional o diseminado, frente al 58% de los CCE para la misma situación.

Así mientras que los AC y los tumores abdominales tienen una mayor supervivencia media (22 meses y 24 meses respectivamente), los CCE y los tumores torácicos sobreviven menos (20 meses para ambos), demostrando la correlación ya comentada entre las histologías y la localización.

Por lo tanto coincidimos también con la literatura revisada en la mayor supervivencia de los AC o tumores abdominales.

Sin embargo nuestros malos resultados de supervivencia a nivel cervical no se han encontrado en otras publicaciones. Triboulet⁴⁶⁷ a los 5 años consigue supervivencias del 24% y Wang⁴⁶⁸ del 31,5% siempre para tumores cervicales.

Esa baja supervivencia en nuestros pacientes cuando se localizan los tumores a nivel cervical se puede deber tanto a las complicaciones postquirúrgicas ya comentadas, como a una mayor extensión de esos tumores cervicales en el momento del abordaje quirúrgico.

Sin embargo se comprueba que en nuestro estudio los tumores cervicales presentan el mismo porcentaje de diseminados que los torácicos (22%) y menos que los abdominales (30%), por lo que esta explicación no es válida para este caso.

A pesar de que esas diferencias fueron estadísticamente significativas con el grupo SAI, al introducir esta variable en el Cox no aparece como relevante la localización por tercios, y se queda fuera de la ecuación final.

17.5 EXTENSIÓN TUMORAL

El EURO CARE-3 trata de valorar si las diferencias en la supervivencia entre poblaciones se deben al estadio al diagnóstico o a las diferencias en el tratamiento. Para esto es necesario recoger información estandarizada sobre el estadio al diagnóstico.

Si estas diferencias entre las poblaciones se mantienen ajustando por estadios, es posible que sean debidas al diagnóstico precoz. Sin embargo, cuando se mantienen, se supone un mayor peso del tratamiento.

Este hecho puede complicarse por la aparición de fenómenos como el de la “migración de estadio” debido a los avances en las técnicas diagnósticas^{268,292,349,361,369-374,392}. Por lo tanto a la hora de comparar estudios con distintos estadios ha de hacerse con cautela.

En nuestro caso la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión, hecho que es biológicamente plausible. Nuestros pacientes con tumores locales tuvieron la mayor supervivencia (29 meses), seguidos de los regionales (20 meses) y a gran distancia los diseminados (8 meses). Estas diferencias lograron la significación estadística al comparar el grupo de los diseminados y el resto.

Los tumores locales y regionales tuvieron supervivencias similares al primer y al quinto año (54% vs 48% al año; 15% vs.11% a los 5). A los 10 años los únicos tumores con supervivientes son los localizados (7%).

En cuanto a los in situ los 2 AC que estaban vivos en el momento del estudio tuvieron una supervivencia de más de 3.000 días. Los 2 CCE in situ que fallecieron tuvieron una supervivencia muy próxima al año. En uno de ellos se diagnosticaron TPM, que pudo ser una de las causas de su fallecimiento.

La clave del éxito de una mayor supervivencia en el cáncer de esófago para la mayoría de los autores a nivel internacional, radica en que los pacientes una vez seleccionados respondan o no al tratamiento.

Brücher⁴⁷⁵ considera que un paciente no responde a un tratamiento cuando tiene más del 10% de células tumorales residuales, de forma similar a Prenzel⁴³³. Gockel⁴⁷⁹ establece el límite en menos de 10 ganglios afectados para tratar de mejorar la supervivencia. Gu³⁷⁶ coloca ese límite más bajo pues señala que los pacientes con un ganglio (N1) afectado tenían supervivencias parecidas a los N0 (38% vs. 34%).

Altorki⁴²² que recoge supervivencias totales del 40% a los 5 años, reconoce que en aquellos pacientes con un nódulo cervical, esa supervivencia cae al 25%. De hecho la supervivencia es radicalmente distinta entre los pacientes con más de un nódulo afectado (N1) o ninguno (N0) con supervivencias a los 5 años de 26% y 75% respectivamente.

En nuestro caso no alcanzamos porcentajes tan altos de supervivientes a los 5 años (15%); sin embargo la supervivencia alcanzada a los 10 años en los tumores locales es similar a la encontrada en la literatura.

Collard⁴²⁵ distingue entre aquellos pacientes con menos de 5 nódulos afectados (43% de supervivencia a los 5 años) y los que tienen 5 ó más nódulos (11%). La importancia de la mayoría de estos autores es que se plantean cirugías muy agresivas (en bloque), como sucede en el caso de Altorki o Collard, cirugías que por otro lado parecen estar dando los mejores resultados.

Igaki⁴⁸³ utilizando la linfadenectomía en tres campos obtiene para los tumores localizados supervivencias muy elevadas tanto a los 5 años (N0:81%; N1:70%) como incluso a los 10 años (N0: 77%; N1: 55%) para el CCE torácico. En todos estos estudios además de una selección cuidadosa de los pacientes influyen también una relativamente escasa casuística (en torno a 100 casos).

Al incluir esta variable en el Cox, en la ecuación final el hecho de tener un tumor en estadio diseminado (OR de 2,105; IC 95%: 1,662;2,667) se comporta como un factor de pronóstico negativo (doble de riesgo) en comparación con presentar un tumor localizado.

17.6 TPM

En nuestro estudio la presencia de tumores primarios múltiples (TPM) reduce la supervivencia aunque no de forma significativa. Aquellos pacientes que no presentaron TPM tuvieron una supervivencia media de 2 años frente a los 17 meses de los que sí.

Esto mismo se tradujo en una supervivencia a los 5 años del 10% en los no TPM frente al 9% de los TPM. A los 10 años no quedaban TPM por lo que los únicos supervivientes eran no TPM (5%).

Estos datos concuerdan con lo revisado a nivel internacional donde se comprueba que cuando se asocia a otros tumores como hígado, pulmón, estómago, etc, el pronóstico se ensombrece considerablemente.

Como era previsible al introducir esta variable en el Cox siguió sin dar ninguna significación estadística por lo que no aparece en la ecuación final.

17.7 RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

El retraso en el comienzo del tratamiento de más de 40 días, influye de forma significativa en la supervivencia de los pacientes ($p < 0,0001$), en el análisis univariante. Pero lo sorprendente es que los pacientes que fueron tratados en los primeros 40 días tras el diagnóstico, tuvieron una supervivencia media de 14 meses frente a los 29 meses de media que alcanzaban los que eran tratados pasados esos 40 días.

Esas diferencias se marcan desde el primer año pues el 33% de los pacientes que se trataban antes sobrevivían frente al 55% de los que lo hacían tras los 40 días. A los 5 años esas diferencias se triplicaban (5% vs. 18%), para a los 10 años sólo quedar pacientes (7%) cuyo inicio de tratamiento acontecía transcurridos 40 días del diagnóstico.

Este hecho no se ha correlacionado con ningún estudio publicado y no tiene en sí mismo explicación razonable alguna. Como las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas, a pesar de la incongruencia, se llevó esta variable al análisis de Cox, donde en la ecuación de 6 variables (edad, demora, extensión, histologías, actitud terapéutica y recurrencias) aparece como un factor pronóstico positivo el ser tratado pasados esos 40 días (OR: 0,502; IC 95%: 0,419;0,603).

La conclusión de este análisis sería que el que un paciente sea tratado antes de 40 días desde el momento del diagnóstico, supone el doble de riesgo que sea tratado después.

Partiendo de esta premisa ilógica, esa menor supervivencia en los pacientes que se tratan antes se relacionaría directamente con el tratamiento aplicado, con lo que podría inducir a pensar que es ese tratamiento el que está provocando una mayor mortalidad en esos pacientes y por lo tanto una menor supervivencia.

Pero antes de llegar a esta conclusión hay que tener en cuenta una serie de consideraciones. En primer lugar el hecho de que se mueran antes al aplicarles el tratamiento puede ser debido tanto a la mala efectividad del tratamiento como a la mala respuesta de los pacientes ante el tratamiento. Este último hecho como ya se ha comentado es determinante para la mayoría de los autores ^{376,422,425,433,475,479,483}.

Por lo tanto habrá que analizar si esos pacientes que se tratan antes tienen unas circunstancias o características especiales que les provoquen una mayor mortalidad, incluso aunque ésta sea a partir del momento del tratamiento como es el caso.

En segundo lugar también hay que tener en cuenta los tipos de tratamientos, pues ya sea porque se les está aplicando un tratamiento muy agresivo, o porque es un tratamiento paliativo, en ambos casos podría haber una mayor tendencia a la mortalidad y menor supervivencia.

Hechas estas aclaraciones y para tratar de comprobar qué era lo que sucedía con esos pacientes tratados antes de 40 días tras diagnosticarlos decidimos examinar con atención qué datos teníamos de esos pacientes en nuestro registro.

Así relacionamos la extensión con la histología y la edad que básicamente eran las variables que nos habían dado significación anteriormente. Analizando en detalle los tumores diseminados (62% se tratan antes de 40 días) encontramos que en los menores de 65 años el 52% de los CCE y el 64% del grupo “otros” eran atendidos en esos primeros 40 días, mientras que el 53% de los AC eran atendidos después, explicando este hecho ya el porqué los AC tenían una mejor supervivencia incluso en estadios más avanzados del tumor.

Igualmente en los mayores de 65 años (con mayores comorbilidades y por lo tanto mayor mortalidad) estos porcentajes se elevaban considerablemente. Así y siempre para los tumores diseminados, el 60% de los CCE, el 79% de los AC y el 61% de los otros eran tratados antes de 40 días. Se explicaba así también esa mayor mortalidad en los pacientes mayores que antes se trataba.

En segundo lugar decidimos analizar cómo esos pacientes accedían al Sistema Madrileño de Salud, se les diagnosticaba y eran incluidos en nuestro registro.

Así aleatoriamente se tomaron 167 sujetos ingresados por esa causa, de los que 87 (52%) lo hicieron por urgencias y a 40 (24%) no se les realizó tratamiento en función de su estado (presumiblemente avanzado).

Es decir, más de la mitad de los pacientes reclamaron una asistencia más o menos inmediata, y a la cuarta parte no se les pudo hacer nada por lo avanzado del tumor. Por lo tanto, son los propios pacientes los que acuden a los servicios de urgencias o reclaman asistencia sanitaria para resolver o paliar las complicaciones que les ocasiona el tener un tumor en fase avanzada.

Luego son los propios pacientes los que nos están introduciendo un sesgo de selección a la hora de incorporar nuevos casos en nuestro registro. Una vez que se ha producido el sesgo si nosotros creamos la variable demora y ésta va siendo significativa en todos los análisis que hacemos, se comporta en la ecuación final como un factor de confusión, cuando en realidad no tenía que haber llegado al final porque debería haber sido excluida previamente.

Por lo tanto la excluimos de la ecuación final del Cox (4 variables) a pesar de haber alcanzado la significación en todos los pasos. Por esta razón, podemos concluir que la demora de menos de 40 días no debe ser considerada como un potencial factor pronóstico negativo en el Cox ante la posibilidad de estar ante un sesgo de selección, razón por la cual debe ser excluida previamente para que ese sesgo no afecte a la validez interna de nuestro estudio.

17.8 TRATAMIENTO

En primer lugar hay que tener en cuenta a la hora de analizar la supervivencia en función de los tratamientos realizados, que es difícil valorar los resultados procedentes de tratamientos en distintos periodos de tiempo, dado los avances en todas las terapias a lo largo de los últimos años, en diferentes localizaciones geográficas con distintos recursos y diferente acceso de la población a los mismos.

Sin embargo dada la universalidad del Sistema Madrileño de Salud, y dado que con las variaciones propias de cada institución sanitaria, se siguen unos protocolos o pautas de tratamiento que son más o menos comunes a toda la Comunidad de Madrid,

esas diferencias del primer periodo (1990-1995) con respecto a los dos últimos han ido menguando, mejorando la supervivencia.

La modalidad terapéutica empleada incluso cuando tiene un objetivo curativo no consigue supervivencias elevadas por las características del tumor y de la población ya comentadas. Lógicamente, la supervivencia disminuye cuando no existe tratamiento o cuando éste es paliativo, pues no hay supervivientes a los 5 años.

El grupo con mejores supervivencias es el de la cirugía con 32 meses de media, y supervivencias totales del 53%, 23% y 10% a 1, 5 y 10 años respectivamente. De hecho junto con la RT es la única opción terapéutica que presenta algún superviviente a los 10 años. Es más, la cirugía ofrece el 10% vs. el 5% de la RT a los 10 años, y de la misma manera que dobla a la RT en ese tiempo, lo hace a los 5 años para las otras tres actitudes terapéuticas que aportan supervivientes en ese momento (RT, tratamientos combinados y resto).

Por lo tanto la cirugía se presenta como la única alternativa eficaz y con intención curativa aunque sólo sea en el 10% de los pacientes. Coincidimos en este hecho con gran parte de la literatura, pero no en las cantidades. En esto último influyen poderosamente tanto la selección de los pacientes como la técnica aplicada, pues una buena selección tanto del paciente como del tratamiento elevará la supervivencia, al excluir a aquellos pacientes que por lo avanzado del tumor o por su situación clínica no son aptos para la cirugía.

Según Stein y Siewert⁴⁸⁴ la mejora en la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago, debe atribuirse a varios factores como son cambios en la epidemiología con un incremento en los AC la mayoría localizados distalmente, una mejor selección del paciente para la cirugía, las mejoras en las técnicas quirúrgicas y el manejo perioperatorio y el uso de los tratamientos neoadyuvantes.

Dentro de las cirugías la única discusión planteada es cuál técnica quirúrgica ofrece más supervivencia. Los grupos quirúrgicos especializados en el tema (Hulscher²²⁸, Altorki³⁶³, Siewert³⁸², DeMeester⁴²¹, Collard⁴²⁵) se decantan por cirugías más agresivas que tras superar el primer obstáculo de la morbimortalidad operatoria consiguen mejores resultados incluso a largo plazo (10 años).

Hulscher²²⁸ analizando la esofagectomía en bloque registra una supervivencia a los 5 años de 39% para la técnica transtorácica vs. 29% para la transhiatal, aunque reconoce que esta última tenga menos morbimortalidad perioperatoria.

Algo similar aunque más ajustado encuentra Omloo ⁴³¹ más recientemente: 34% de supervivencia en la técnica transhiatal vs. 36% en la transtorácica.

Los cirujanos japoneses como Igaki ⁴⁸³ o Tachibana ⁴⁸⁵ son partidarios de la linfadenectomía en tres campos obteniendo muy buenos resultados (49% y 48% a los 5 años respectivamente). Altorki ³⁶³ y Lerut ³⁶⁸ examinando la linfadenectomía en tres campos registran unas supervivencias a los 5 años de 40% y de 42% respectivamente.

Siewert ³⁸² aplicando las esofagectomías en bloque registra una supervivencia a los 5 años del 42% en los AC frente al 30% en los CCE. Con la misma técnica DeMeester ⁴²¹ encuentra una supervivencia del 52% a los 5 años tras estudiar 100 esofagectomías en bloque y Collard ⁴²⁵ logra un 35%.

Torres et al ⁴²³ de forma similar a estos autores encuentran una supervivencia total a los 5 años del 20%, al comparar una esofagectomía estándar con la linfadenectomía en dos campos. Sin embargo los pacientes a los que aplicó la resección linfática sobrevivieron hasta un 36% a los 5 años, alcanzando el 44% cuando los nódulos resecaados y analizados eran negativos.

Aunque parece haber consenso a nivel internacional de que la cirugía es la única opción válida con intenciones claramente curativas (hecho con el que coincidimos), no parece haber la misma unanimidad con respecto a los tratamientos neoadyuvantes.

Ajani ³⁷⁶ consigue un 38% de supervivencia al aplicar terapia neoadyuvante (QT-RT) en los AC esofágicos y de la unión esofagogástrica. Sin embargo otros autores como Kelsen ⁴⁰⁵ recogen que no hay diferencia en cuanto a supervivencia entre los tratados sólo con cirugía (60% al año) y los tratados con QT-RT preoperatoria (59% al año).

Burmeister ⁴¹² y Stahl ⁴¹³ tampoco confirman esa mejoría en la supervivencia, aunque Burmeister sí reconoce que para los CCE sí hay ese beneficio con la QT-RT preoperatoria, alcanzando una supervivencia del 49% a los 3 años en los pacientes que respondían al tratamiento. Stahl por su parte señala que aunque no mejore la supervivencia sí mejora el control local del tumor.

En España la experiencia también es escasa pues el grupo de Balart ³⁴⁶ tuvo que suspender su estudio por los malos resultados en cuanto a mortalidad, logrando tan sólo el 10% de supervivencia a los 3 años en los pacientes operados.

Hernández-Lizoain ³⁴⁷ por el contrario obtiene mejores resultados consiguiendo una supervivencia a los 5 años del 44%.

Munitiz ³⁵⁰ en su estudio comunica que sólo aplica terapias neoadyuvantes o adyuvantes a 37 pacientes de un total de 231 (16%), aclarando que en todos estos se trata de terapias paliativas.

En nuestro estudio es de destacar que el grupo que engloba los tratamientos combinados y coincidiendo con la literatura revisada, es el que presenta una mayor supervivencia al año.

Los pacientes no tratados presentan diferencias significativas en cuanto a supervivencia con aquellos a los que se les practicó cirugía, tratamientos combinados o resto. Es una opción a tener en cuenta pero sabiendo que sólo el 36% sobrevive al año.

La cirugía también alcanza la significación frente a la QT y paliativos, de la misma forma que la RT y la QT ambas por separado también presentan sus diferencias con respecto a las terapias combinadas y los paliativos. Por todas estas razones se incluyó la actitud terapéutica en el análisis de Cox final.

Así en la ecuación final se muestran como un factor pronóstico positivo la cirugía, los tratamientos combinados y el resto frente a la opción de no tratar, coincidiendo con gran parte de las publicaciones revisadas.

La RT y la QT en este último análisis no alcanzarían la significación y como era de esperar los tratamientos paliativos aparecen como un factor pronóstico negativo (OR: 1,387; IC 95%: 0,905;2,125), aunque debido a un intervalo de confianza muy amplio haya que considerar este hecho con cautela.

En cuanto al grupo de pacientes a los que se les aplicó el “resto de terapias” presentaron un valor central más bajo y por lo tanto más protector (OR: 0,473; IC 95%: 0,293;0,765) frente a la cirugía (OR: 0,483; IC 95%: 0,315;0,740), pero esta última tuvo un intervalo de confianza más ajustado.

17.9 RECURRENCIAS

El incremento en la supervivencia en el cáncer de esófago se debe entre otras razones a una mayor respuesta de los pacientes al tratamiento, lo que se traduce en un menor número de recurrencias .

Esta mayor respuesta al tratamiento es lo que buscan todos los autores tras la aplicación del tratamiento seleccionado sea cirugía o una combinación de ésta con QT y RT. Es lo que se conoce internacionalmente como respuesta patológica completa (pCR)

^{370,376,378}

La presencia de recurrencias disminuye la supervivencia de forma significativa aunque es a partir de los 10 años cuando se constata esa disminución, pues hasta el octavo año son los pacientes que presentan al menos una recurrencia los que tienen una mayor supervivencia. Gráfico 80.

De hecho la supervivencia media en los pacientes con al menos una recurrencia fue de 51 meses, muy superior paradójicamente a la media de los pacientes sin recurrencia (21 meses).

La explicación a esta paradoja radica en el concepto y el diseño de “nuestras recurrencias”, pues dado que tienen que aparecer como premisa en pacientes que siguen vivos a la revisión anual, no hemos registrado aquellas que han aparecido en los que ya se han muerto, que puede ser por complicaciones clínicas, por mortalidad operatoria, por otras causas no relacionadas con el tumor y por último por las relacionadas con el tumor.

Estas últimas si acontecen en un paciente que en principio se hubiera aplicado tratamiento curativo, se convierten en auténticas recurrencias, que no quedan registradas. Por lo que el concepto de recurrencia debería ser revisado.

Es por este diseño que las recurrencias recogidas en nuestro estudio son muy escasas en relación a las reales. Altorki ⁴²² recoge un 39% de recurrencias y Sánchez-Pernaute un 37% en nuestro país, por el 6% de nuestro estudio.

Por lo tanto, dado que no podemos saber las recurrencias reales totales y que la casuística recogida por nuestro registro en función de cómo hemos definido las recurrencias es baja (45), antes de permitir que se introduzcan más sesgos en el estudio, debe ser excluida esta variable.

Por esta razón a pesar de que en el Cox (5 variables), aparecía el no tener recurrencias como un factor pronóstico negativo de más de 3 veces con respecto a no tener ninguna, lo cual es una incongruencia y no concuerda con la literatura, se excluyó en la ecuación final.

Por lo tanto las únicas variables que alcanzaron la significación en el análisis de Cox fueron la edad, la extensión, las histologías y la actitud terapéutica.



CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La edad media de nuestra población ha sido de 64 años (DE: 12) y nueve de cada diez pacientes fueron hombres.
2. Las características que más frecuentemente hemos encontrado en el tumor han sido: un carcinoma de células escamosas (CCE), localizado en los dos tercios inferiores del esófago y con una extensión preferentemente localizada. El paciente estereotipo con cáncer de esófago en los Hospitales Públicos de la CAM sería un varón mayor de 55 años con un tumor con las características anteriores.
3. Las mujeres han presentado una edad media de 70 años (DE: 14) con tumores que asientan preferentemente en el tercio abdominal y son del tipo adenocarcinoma (AC).
4. Los tumores en estadios más avanzados han sido más frecuentes en los mayores de 65 años, pacientes que además han presentado una mayor mortalidad.
5. La cirugía sola o los tratamientos paliativos fueron las terapias aisladas más utilizadas.
6. La mortalidad total de nuestra población fue de un 75%, siendo la principal causa la progresión tumoral en un 90%.
7. La mortalidad dentro de los 30 primeros días tras el tratamiento o mortalidad prematura fue del 16% y la mortalidad quirúrgica del 22%.
8. La supervivencia global ha sido:
Al primer año el 43%, a los cinco años el 10% y a los 10 años el 4%.
La supervivencia a los 5 y a los 10 años ha sido mayor en:
Los pacientes menores de 65 años, con un tumor situado a nivel abdominal, en un estadio localizado y a los que se les ha aplicado cirugía.
Los pacientes en ambos sexos con tumores no CCE presentaron una mayor supervivencia a los 5 años, mientras que los hombres con CCE fueron los únicos supervivientes a los 10 años.
9. Se han mostrado factores pronósticos positivos el presentar un AC frente a un CCE, y el ser tratado con cirugía sola, tratamientos combinados o resto de terapias frente a la opción de no tratar.

Se han mostrado factores pronósticos negativos los tumores diseminados frente a los tumores en una extensión localizada.

10. En este tipo de estudio hay que valorar con mucha cautela la demora entre el diagnóstico y el tratamiento, así como las posibles recurrencias, pues en ocasiones pueden distorsionar el resultado final.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. *The World Health Report 2003-Shaping the future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
3. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD and Murray CJ. *Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II results for the global burden of disease 2000*. World Health Organization. *BMC Cancer* 2002, 2:37. 26-12-2002.
4. Murray CJL, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
5. Mathers CD, Loncar D (2006) *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. *PLoS Med* 3(11): e442.
6. Boyle P, Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe, 2004*. *Ann Oncol*. 2005;16: 481–488.
7. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. *Ann Oncol*. 2007; 18: 581-592.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France: IARCPress; 2004.
9. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. *Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Diciembre de 2003*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso agosto 2008.
10. Llacer A. *Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998*. Centro Nacional de Epidemiología. 2002. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso agosto 2008.
11. *Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2005*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso agosto 2008.
12. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hedelin G, et al; EURO CARE Working Group. *EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 results and commentary*. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v61-118.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.

-
14. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LAG, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer (1973 Through 1998), Featuring Cancers With Recent Increasing Trends. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (11): 824-842.
 15. Espey DK, Wu X-C, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, Wingo PA, Howe HL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer oct 2007.* In press.
 16. Levi F, Lucchini F, Negri E, Zatonski W, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980–2000. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1425–1431.
 17. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The Global Burden of Chronic Diseases. Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA.* 2004;291:2616-2622.
 18. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–42.
 19. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
 20. Chung S. Yang. Research on Esophageal Cancer in China: a Review. *Cancer Research* 1980; 40:2633-2644.
 21. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII (IARC Scientific Publications No. 155). International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2002.
 22. Dawsey SM, Lewin KJ, Path FRC, Wang G-Q, Liu F-S, Nieberg RK, Yu Y, Li JY, et al. Squamous Esophageal Histology and Subsequent Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. A Prospective Follow-Up Study from Linxian, China. *Cancer* 1994; 74 (6):1686-1692.
 23. Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SZ, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11): 2400-2403
 24. Jin F, Devesa SS, Chow WH, Zheng W, Ji BT, Fraumeni JF Jr, Gao YT. Cancer incidence trends in urban shanghai, 1972-1994: an update. *Int J Cancer.* 1999;83(4):435-40.
 25. Kmet J, Mahboubi E. Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. *Science.* 1972;175(24):846-53.
 26. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R, Banday MA. High incidence of oesophageal and gastric cancer in Kashmir in a population with special personal and dietary habits. *Gut.* 1992;33(1):11-5.

-
27. Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, Yazdanbod A, Hormazdi M, Sotoudeh M, Semnani S, Eslami F, et al. Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: A subsite analysis of 761 cases. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40): 5367-5370.
28. Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Boffetta P, Feizzadeh A, Brennan P, Taylor PR, Kamangar F, et al. Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(6):1068-70.
29. Muñoz N, Day NE. Esophageal cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer. Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. London: Oxford University Press; 1996. p. 681-706.
30. Matsha T, Stepien A, Blanco-Blanco E, Brink LT, Lombard CJ, Van Rensburg S, Erasmus RT. Self-induced vomiting risk for oesophageal cancer? *S Afr Med J.* 2006 ;96(3):209-12.
31. Sewram V, De Stefani E, Brennan P, Boffetta P. Maté consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jun;12(6):508-13.
32. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol.* 2005;16(3):489-511.
33. Boing AF, Vargas SA, Boing AC. The burden of neoplasm in Brazil: mortality and hospital morbidity from 2002 to 2004. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(4):317-22.
34. Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in New Zealand, 1978-1992. *Int J Epidemiol.* 1996;25(5):941-7.
35. Lord RV, Law MG, Ward RL, Giles GG, Thomas RJ, Thursfield V. Rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(4):356-62.
36. Cheng KK, Day NE, Davies TW. Oesophageal cancer mortality in Europe: paradoxical time trend in relation to smoking and drinking. *Br J Cancer.* 1992;65(4):613-7.
37. Cayuela A, Vioque J, Bolumar F. Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45(4):273-6.
38. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
39. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol.* 2006;17 (Supplement 8): viii15–viii23.

-
40. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2241-52.
41. Orts Llorca F. *Anatomía Humana.* 6ª ed. Madrid: Editorial Científico Médica 1986. Vol 3. p. 480-499.
42. Latarjet M, Ruiz-Liard A. *Anatomía Humana.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1983. p. 1452-1464.
43. Langman J, Sadler TW. *Embriología médica.* 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1986. p. 227-230.
44. Parrilla P, Tomás M. *Anatomía y Fisiología aplicadas.* En Balibrea Cantero JL, ed. *Tratado de Cirugía.* 1ª ed. Barcelona: Ediciones Toray; 1989. p. 1673-1682.
45. Parrilla P, Benages A, Martínez de Haro L. Reflujo gastroesofágico. Hernias de hiato por deslizamiento. En Balibrea Cantero JL, ed. *Tratado de Cirugía.* 1ª ed. Barcelona: Ediciones Toray; 1989. p. 1756-1778.
46. Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Esófago y hernias diafragmáticas. En Swartz SI, ed. *Principios de Cirugía.* 5ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana; 1991. p. 981-1029.
47. Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica.* 8ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España; 1991. p. 730-741.
48. Hammersen F. *Histología. Atlas en color de anatomía microscópica.* 3ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1988. p. 145.
49. Robbins SL, Cotran RS. *Patología Estructural y Funcional.* 3ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana; 1987. p. 787-795.
50. Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut.* 2005;54(8):1062-6.
51. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med.* 2000;132(8):612-20.
52. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, et al; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 2004;127(1):310-30.
53. Riegman PHJ, Vissers KJ, Alers JC, Geelen E, Hop WCJ, Tilanus HW, van Dekken H. Genomic Alterations in Malignant Transformation of Barrett's Esophagus. *Cancer Research.* 2001; 61: 3164–3170.

-
54. Shaheen NJ, Inadomi JM, Overholt BF, Sharma P. What is the best management strategy for high grade dysplasia in Barrett's oesophagus? A cost effectiveness analysis. *Gut*. 2004;53(12):1736-44.
55. Clark ML, Talbot IC, Williams CB. Tumors of the gastrointestinal tract. En Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 3th ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1980-1982.
56. Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB, Blanchard DK, Foster RS Jr, Skandalakis JE. Tumors of the esophagus. *World J Surg*. 2000;24(4):401-11.
57. Koshy M, Esiashvili N, Landry JC, Thomas CR Jr, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *Oncologist*. 2004;9(2):137-46.
58. Mayer RJ. Cáncer de esófago. En Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Principios de Medicina Interna*. 13^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1994. p. 1588-1589.
59. Sampliner RE. Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia: Is There Progress in the Face of Increasing Cancer Incidence? *Ann Intern Med*. 1999;130:67-69.
60. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265(10):1287-9.
61. Fritz A, Percy C, Jack A, Shan K, eds. *Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-O*. 3^a ed. Pan American Health Organization. World Health Organization; 2002.
62. Chen X, Yang CS. Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis*. 2001; 22: 1119 - 1129.
63. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology*. 1995;109(6):1750-6.
64. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002;50(3):368-72.
65. Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, Diehl NN, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Romero Y, Talley NJ. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1596-602.
66. Dent J. Diseases of the oesophagus. En Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1874-1876.

-
67. Fernández C, Campoamor M, García Alcalde ML. Linfoma esofágico primario en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso. *Ann Med Interna* 2007;24 (5): 259-260.
68. Casas F, Ferrer F, Farrús B, Casals J, Biete A. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer*. 1997;80(8):1366-72.
69. Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr, Ajani JA.. Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer*. 2000 ;88(2):262-7.
70. Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus*. 2002;15(3):244-9.
71. Lee SA, Hwang JJ, Choi YH. Surgical treatment of primary malignant melanoma of the esophagus: a case report. *J Korean Med Sci*. 2007;22(1):149-52.
72. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
73. Lindberg GM, Molberg KH, Vuitch MF, Albores-Saavedra J. Atypical carcinoid of the esophagus: a case report and review of the literature. *Cancer*. 1997; 79(8):1476-81.
74. Soga J. Esophageal endocrinomas, an extremely rare tumor: a statistical comparative evaluation of 28 ordinary carcinoids and 72 atypical variants. *Exp Clin Cancer Res*. 1998;17(1):47-57.
75. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician*. 2006;73(12):2187-94.
76. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review for the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (1):12-30.
77. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367(9524):1747-57.
78. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981;66(6):1191-308.
79. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
80. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):99-106.

-
81. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, Boffetta P. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003;105(5):681-6.
82. Phukan RK, Ali MS, Chetia CK, Mahanta J. Betel nut and tobacco chewing; potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam, India. *Br J Cancer*. 2001;85(5):661-7.
83. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res*. 1992;52(7 Suppl):2119s-2123s.
84. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report). Perspectives in Disease Prevention and Health Promotion Alcohol-Related Mortality and Years of Potential Life Lost -- United States, 1987. March 23, 1990; 39(11):173-178.
85. MMWR. Alcohol-Attributable Deaths and Years of Potential Life Lost --- United States, 2001. September 24, 2004; 53(37):866-870.
86. Tuyns AJ. Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int J Cancer*. 1983;32(4):443-4.
87. Lee CH, Wu DC, Lee JM, Wu IC, Goan YG, Kao EL, Huang HL, Chan TF, et al. Carcinogenetic impact of alcohol intake on squamous cell carcinoma risk of the oesophagus in relation to tobacco smoking. *Eur J Cancer*. 2007;43(7):1188-99.
88. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424-33.
89. Lagergren. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54:1-5.
90. Wu X, Chen VW, Andrews PA, Ruiz B, Correa P. Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences. *Cancer Causes Control*. 2007 18(6):585-93.
91. MMWR. Mortality Trends for Selected Smoking-Related Cancers and Breast Cancer-United States, 1950-1990. November 12, 1993 / 42(44):857-866.
92. Wu X, Chen VW, Ruiz B, Andrews P, Su LJ, Correa P. Incidence of esophageal and gastric carcinomas among American Asians/Pacific Islanders, whites, and blacks: subsite and histology differences. *Cancer*. 2006;106(3):683-92.
93. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.

-
94. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
95. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1286-93.
96. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between Body Mass and Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia. *Ann Intern Med.* 1999;130:883-890.
97. Hampel H, Abraham HS, El-Serag HB. Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Disease and Its Complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199-211.
98. Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Nyrén O. Association between Medications That Relax the Lower Esophageal Sphincter and Risk for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Intern Med.* 2000;133:165-175.
99. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2000;11(3):231-8.
100. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA.* 2002;287(15):1972-81.
101. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 2003;98(5):940-8.
102. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1930-6.
103. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12(8):721-32.
104. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):285-94.
105. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA.* 2003;290(1):66-72.
106. Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results

from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 2005;54(2):187-92.

107. Shalauta MD, Saad R. Barrett's esophagus. *Am Fam Physician*. 2004;69(9):2113-8.

108. Cao W, Chen X, Dai H, Wang H, Shen B, Chu D, McAfee T, Zhang ZF. Mutational spectra of p53 in geographically localized esophageal squamous cell carcinoma groups in China. *Cancer*. 2004;101(4):834-44.

109. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784-93.

110. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1404-13.

111. Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyrén O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(4):365-9.

112. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002;360:861-8.

113. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(18):1483-92.

114. Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, Guo W, Liu SF, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(18):1492-8.

115. Wang Z, Tang L, Sun G, Tang Y, Xie Y, Wang S, Hu X, Gao W, et al. Etiological study of esophageal squamous cell carcinoma in an endemic region: a population-based case control study in Huaian, China. *BMC Cancer*. 2006;6:287.

116. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Abnet CC. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;121(12):2753-60.

117. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr*. 2002;132(11 Suppl):3467S-3470S.

-
118. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1271-83.
119. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, Malinow MR, Willett WC et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation*. 1996;94(10):2410-6.
120. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998;64(3):169-72.
121. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG; MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2023-31.
122. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S, Mendel M, Kidron M et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr*. 1999;129(9):1656-61.
123. Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129(4):779-82.
124. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3290-5.
125. Bailey LB. Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C-->T polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3748S-3753S.
126. Chiuve SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, Hunter DJ, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism modify the relation of folate intake to plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):155-62.
127. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345-54.
128. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Borchardt L, Schoenberg JB et al. Carbonated soft drink consumption and risk of esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):72-5.

-
129. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):451-9.
130. Abnet CC, Chen W, Dawsey SM, Wei WQ, Roth MJ, Liu B, Lu N, Taylor PR et al. Serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal squamous dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Sep;16(9):1889-93.
131. Gao YT, McLaughlin JK, Blot WJ, Ji BT, Dai Q, Fraumeni JF Jr. Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(11):855-8.
132. Kinjo Y, Cui Y, Akiba S, Watanabe S, Yamaguchi N, Sobue T, Mizuno S, Beral V. Mortality risks of oesophageal cancer associated with hot tea, alcohol, tobacco and diet in Japan. *J Epidemiol.* 1998;8(4):235-43.
133. Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, Takahashi H, Tachiya H, Tsuji I. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. *J Epidemiol.* 2006;16(5):185-92.
134. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA.* 2006;296(10):1255-65.
135. Lin JK. Nitrosamines as potential environmental carcinogens in man. *Clin Biochem.* 1990;23(1):67-71.
136. Tricker AR, Preussmann R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutat Res.* 1991;259(3-4):277-89.
137. Tricker AR, Preussmann R. Occurrence of and exposure to N-nitroso compounds in tobacco. *IARC Sci Publ.* 1991;(105):493-5.
138. Siddiqi MA, Tricker AR, Kumar R, Fazili Z, Preussmann R. Dietary sources of N-nitrosamines in a high-risk area for oesophageal cancer--Kashmir, India. *IARC Sci Publ.* 1991;(105):210-3.
139. Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev.* 1997;6(3):226-68.
140. Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006;12(27):4296-303.
141. Rogers MA, Vaughan TL, Davis S, Thomas DB. Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(1):29-36.

-
142. Iijima K, Henry E, Moriya A, Wirz A, Kelman AW, McColl KE. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1248-57.
143. Kosaka H, Wishnok JS, Miwa M, Leaf CD, Tannenbaum SR. . Nitrosation by stimulated macrophages. Inhibitors, enhancers and substrates. *Carcinogenesis* 1989;10(3):563-6.
144. International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluation of Carcinogenicity to Humans. IARC monographs Vol. 1-97. (Last updated August 2007, last accessed November 2007) (<http://monographs.iarc.fr>).
145. International Agency for Research on Cancer. Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. IARC monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC, 1993.
146. Terry PD, Lagergren J, Wolk A, Steineck G, Nyrén O. Dietary intake of heterocyclic amines and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(9):940-4.
147. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(6):473-86.
148. Sagar PM. Aetiology of cancer of the oesophagus: geographical studies in the footsteps of Marco Polo and beyond. *Gut*. 1989;30(5):561-4.
149. Ribeiro Pinto LF, Swann PF. Opium and oesophageal cancer: effect of morphine and opium on the metabolism of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in the rat. *Carcinogenesis*. 1997;18(2):365-9.
150. Miller JD. Factors that affect the occurrence of fumonisin. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 2:321-4.
151. Myburg RB, Dutton MF, Chuturgoon AA. Cytotoxicity of fumonisin B1, diethylnitrosamine, and catechol on the SNO esophageal cancer cell line. *Environ Health Perspect*. 2002;110(8):813-5.
152. Chu FS, Li GY. Simultaneous occurrence of fumonisin B1 and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer *Appl Environ Microbiol*. 1994;60(3):847-52.
153. Ghiasian SA, Rezayat SM, Kord-Bacheh P, Maghsood AH, Yazdanpanah H, Shephard GS, van der Westhuizen L, Vismer HF et al. Fumonisin production by *Fusarium* species isolated from freshly harvested corn in Iran. *Mycopathologia*. 2005;159(1):31-40.
154. Sappati Biyyani RS, Chessler L, McCain E, Nelson K, Fahmy N, King J. Familial trends of inheritance in gastro esophageal reflux disease, Barrett's

esophagus and Barrett's adenocarcinoma: 20 families. *Dis Esophagus*. 2007;20(1):53-7.

155. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Willis JE, Elston R, Eng C. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1668-73.

156. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, Cooper GS, Sivak MV Jr et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*. 2002;51(3):323-8.

157. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M Jr, Yu GP, Gargon N, Fein JS, Georgopoulos SK et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10):761-8.

158. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyrén O. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(7):757-60.

159. Wei WQ, Abnet CC, Lu N, Roth MJ, Wang GQ, Dye BA, Dong ZW, Taylor PR et al. Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut*. 2005;54(6):759-63.

160. García Pérez A. *Dermatología Clínica*. 4ª ed. Salamanca: Librería Cervantes; 1987. p. 360-361.

161. Iwaya T, Maesawa C, Ogasawara S, Tamura G. Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1206-10.

162. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:36.

163. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1890-900.

164. Califano J, Leong PL, Koch WM, Eisenberger CF, Sidransky D, Westra WH. Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. *Clin Cancer Res*. 1999;5(7):1862-7.

165. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Perez-Perez GI, Schoenberg JB et al. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1998;58(4):588-90.

166. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyrén O. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and

squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(5):388-96.

167. Shuyama K, Castillo A, Aguayo F, Sun Q, Khan N, Koriyama C, Akiba S. Human papillomavirus in high- and low-risk areas of oesophageal squamous cell carcinoma in China. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1554-9.

168. Yao PF, Li GC, Li J, Xia HS, Yang XL, Huang HY, Fu YG, Wang RQ et al. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12(9):1352-5.

169. Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med.* 1998;128(2):114-7.

170. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Increased risk of esophageal cancer after breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1829-31.

171. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E et al. Second Malignant Neoplasms Among Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease: A Population-Based Evaluation Over 25 Years. *J Clin Oncol.* 2002;20 (16): 3484-94.

172. Sandler RS, Nyrén O, Ekbohm A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA.* 1995;274(17):1359-62.

173. Zendehdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2007;102 (5). En imprenta (2007 May 3).

174. Lai ST, Hsu CP. Carcinoma arising from an epiphrenic diverticulum: a frequently misdiagnosed disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(2):110-3.

175. Avisar E, Luketich JD. Adenocarcinoma in a mid-esophageal diverticulum. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):288-9.

176. Csikos M, Horváth O, Petri A, Petri I, Imre J. Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. *Langenbecks Arch Chir.* 1985;365(4):231-8.

177. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer.* 1980;45(10):2655-8.

178. Mamede RC, de Mello Filho FV. Ingestion of caustic substances and its complications. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(1):10-5.

179. Núñez O, González-Asanza C, de la Cruz G, Clemente G, Bañares R, Cos E, Menchén P. Study of predictive factors of severe digestive lesions due to caustics ingestion. *Med Clin.* 2004;123(16):611-4.

-
180. Keh SM, Onyekwelu N, McManus K, McGuigan J. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma. *World J Gastroenterol.* 2006;12(32):5223-8.
181. Albiano, NF. *Toxicología laboral: Criterios para la vigilancia de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas.* Servicio de Prevención Toxicológica. Buenos Aires. Superintendencia de Riesgos del Trabajo; 2003. p. 358.
182. Real Decreto 1299/2006 por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. *BOE* 2006; 302: 44487-44546.
183. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2004;112(15):1447-59.
184. Evanoff BA, Gustavsson P, Hogstedt C. Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Br J Ind Med.* 1993;50(5):450-9.
185. Jansson C, Plato N, Johansson AL, Nyrén O, Lagergren J. Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. *Occup Environ Med.* 2006;63(2):107-12.
186. Jansson C, Johansson AL, Bergdahl IA, Dickman PW, Plato N, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers. *Cancer Causes Control.* 2005;16(6):755-64.
187. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med.* 2000;57(5):325-34.
188. Stern FB, Ruder AM, Chen G. Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. *Am J Ind Med.* 2000;37(5):478-92.
189. Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med.* 1998;55(5):325-32.
190. Bates MN. Registry-based case-control study of cancer in California firefighters. *Am J Ind Med.* 2007 May;50(5):339-44.
191. Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* 1998;55(3):161-71.
192. Zeka A, Eisen EA, Kriebel D, Gore R, Wegman DH. Risk of upper aerodigestive tract cancers in a case-cohort study of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Occup Environ Med.* 2004;61(5):426-31.

-
193. Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U. Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med.* 2000;57(3):180-7.
194. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med.* 2007;64(9):616-25.
195. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med.* 1998;55(6):393-400.
196. Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S, Zaridze D. Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. *Int J Epidemiol.* 1995;24(2):266-75.
197. Bulbulyan MA, Ilychova SA, Zahm SH, Astashevsky SV, Zaridze DG. Cancer mortality among women in the Russian printing industry. *Am J Ind Med.* 1999;36(1):166-71.
198. Luce D, Landre MF, Clavel T, Limousin I, Dimerman S, Moulin JJ. Cancer mortality among magazine printing workers. *Occup Environ Med.* 1997;54(4):264-7.
199. Lindblad M, Lagergren J, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):444-50.
200. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003;124(1):47-56.
201. Fosslie E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci.* 2000;30(1):3-21.
202. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology.* 2000;118(3):487-96.
203. Friis S, Sørensen HT, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Nielsen GL, Blot WJ, Olsen JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer: a population-based cohort study in Denmark. *Cancer.* 2001;92(9):2462-70.
204. Sjöberg T, García Rodríguez LA, Lindblad M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and risk of esophageal and gastric cancer: a nested case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1160-1166.e1.

-
205. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. 2006;55(11):1538-44.
206. Chandanos E, Lindblad M, Jia C, Rubio CA, Ye W, Lagergren J. Tamoxifen exposure and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study of breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer*. 2006;95(1):118-22.
207. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Boffetta P, Boman G, Adami HO, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in patients hospitalized for asthma. *Br J Cancer*. 2001;85(9):1317-21.
208. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, Chejfec G, Miller T et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987-99.
209. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, Fraumeni JF Jr. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71(3):745-50.
210. Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut*. 2003;52(7):938-41.
211. Matsha T, Stepien A, Blanco-Blanco E, Brink LT, Lombard CJ, Van Rensburg S, Erasmus RT. Self-induced vomiting -- risk for oesophageal cancer? *S Afr Med J*. 2006 Mar;96(3):209-12.
212. Davis R. The Boerhaave syndrome associated with carcinoma of the oesophagus. *S Afr Med J*. 1973;47(47):2269-72.
213. Teh E, Edwards J, Duffy J, Beggs D. Boerhaave's syndrome: a review of management and outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(5):640-3.
214. Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A, Knoefel WT, Izbicki JR. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol*. 2001;19(7):1970-5.
215. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, Deschamps C, Miller D et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(7):751-7.
216. Van Dam J. Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest*. 1997;112(4 Suppl):184S-190S.
217. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, Koong H, Gollub M et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):428-32.

-
218. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJ, Groen H, Plukker JT. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3805-12.
219. Krasna MJ. Advances in staging of esophageal carcinoma. *Chest.* 1998;113:107s-111s.
220. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Gunji Y, Kobayashi S, Hayashi H et al. Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery.* 2003;133(5):486-94.
221. Kosugi S, Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Ohashi M, Hatakeyama K. Clinical significance of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and squamous cell carcinoma antigen levels in esophageal cancer patients. *World J Surg.* 2004;28(7):680-5.
222. Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. New York: Springer, 2002. p. 91-98.
223. Reed CE. Surgical management of esophageal carcinoma. *Oncologist.* 1999;4(2):95-105.
224. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36.
225. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(5 Suppl 15):12-20.
226. Koshy M, Esiashvili N, Landry JC, Thomas CR Jr, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches. *Oncologist.* 2004;9(2):147-59.
227. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, ZalcbERG J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):226-34.
228. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1662-9.
229. Johansson J, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Bremner CG. En bloc vs transhiatal esophagectomy for stage T3 N1 adenocarcinoma of the distal esophagus. *Arch Surg.* 2004;139(6):627-31; discussion 631-3.

-
230. Altorki NK, Skinner DB. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(3):540-4.
231. Zieren HU, Jacobi CA, Zieren J, Müller JM. Quality of life following resection of oesophageal carcinoma. *Br J Surg.* 1996;83(12):1772-5.
232. Collard JM, Romagnoli R, Otte JB, Kestens PJ. Erythromycin enhances early postoperative contractility of the denervated whole stomach as an esophageal substitute. *Ann Surg.* 1999;229(3):337-43.
233. Earlam RJ, Johnson L. 101 oesophageal cancers: a surgeon uses radiotherapy. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(1):32-40.
234. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):579-83.
235. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery.* 1993;113(2):138-47.
236. Coia LR, Minsky BD, John MJ, Haller DG, Landry J, Pisansky TM, Willett CG, Hoffman JP et al. The evaluation and treatment of patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *Cancer.* 1999;85(12):2499-505.
237. Ilson DH. Cancer of the gastroesophageal junction: Current therapy options. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(5):410-23.
238. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3270-5.
239. El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, Heilbrun LK, Jain V, Terry D, Ferris A, Philip PA. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(6):960-5.
240. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol.* 2007;18(3):510-7.
241. Di Lauro L, Nunziata C, Arena MG, Foggi P, Sperduti I, Lopez M. Irinotecan, docetaxel and oxaliplatin combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2007;97(5):593-7.
242. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and

bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33):5201-6.

243. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(5):898-902.

244. Ilson DH, Minsky B. Irinotecan in esophageal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2003;17(9 Suppl 8):32-6.

245. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, Litwin A, Smith J et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2844-50.

246. Sledge GW Jr. What is targeted therapy? *J Clin Oncol.* 2005;23(8):1614-5.

247. Tew WP, Kelsen DP, Ilson DH. Targeted therapies for esophageal cancer. *Oncologist.* 2005;10(8):590-601.

248. Ribeiro U Jr, Finkelstein SD, Safatle-Ribeiro AV, Landreneau RJ, Clarke MR, Bakker A, Swalsky PA, Gooding WE et al. p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma. *Cancer.* 1998;83(1):7-18.

249. Wang KL, Wu TT, Choi IS, Wang H, Reseetkova E, Correa AM, Hofstetter WL, Swisher SG et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer.* 2007;109(4):658-67.

250. Dobelbower MC, Russo SM, Raisch KP, Seay LL, Clemons LK, Suter S, Posey J, Bonner JA. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, and concurrent 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for patients with esophageal cancer: a phase I study. *Anticancer Drugs.* 2006;17(1):95-102.

251. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, Van Groeningen C, Giaccone G. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1612-9.

252. Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, Ng T, Evans D, Steinhoff M, Benton D, Purviance J et al. Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):405-9.

253. Inoue K, Ozeki Y, Suganuma T, Sugiura Y, Tanaka S. Vascular endothelial growth factor expression in primary esophageal squamous cell carcinoma. Association with angiogenesis and tumor progression. *Cancer.* 1997;79(2):206-13.

-
254. Govindan R, McLeod H, Mantravadi P, Fineberg N, Helft P, Kesler K, Hanna N, Stoner C et al. Cisplatin, fluorouracil, celecoxib, and RT in resectable esophageal cancer: preliminary results. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(14 Suppl 14):18-21.
255. Adham M, Baulieux J, Mornex F, de La Roche de Bransat E, Ducerf C, Souquet JC, Gerard JP. Combined chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 2000;89(5):946-54.
256. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
257. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, Lynch PM, Vaporciyan A et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer*. 2001;92(2):279-86.
258. Homs MY, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative therapy. *J Surg Oncol*. 2005;92(3):246-56.
259. Siersema PD. New developments in palliative therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(5):959-78.
260. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1302-7.
261. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, Nguyen NT, Fernando HC. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1687-92; discussion 1692-3.
262. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, van Lanschot JJ, Wijrdeman HK et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1497-504.
263. Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM. 2/2006.
264. The international cancer patient data exchange system: system manual: a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Guinee

VF, editor. 1982. Geneva: International Union Against Cancer. UICC technical report series; v. 68.

265. Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sriplung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR; ENCR.

266. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española [Vols. 1, 2 y 3]. 2005. Ginebra, OMS. 1992.

267. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ 2004. National Cancer Institute.

268. Domínguez AA. Epidemiología descriptiva del cancer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia (tesis doctoral). Madrid: Universidad Complutense; 2006.

269. Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA: Inc Chicago, 2007.

270. Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica. Segunda ed. Barcelona: Salvat Editores, 1990.

271. Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481.

272. Carrasco, JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3, S.A., 1990.

273. Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992.

274. Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992: 243-280.

275. Decreto 187/1998 de 5 de noviembre de 1998 por el que se aprueba la zonificación sanitaria en la Comunidad de Madrid. BOCM 1998;275:4.

276. González Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense 2003.

277. Canadian Cancer Statistics 2007. Canadian Cancer Society. (Last accessed August 2008). (<http://www.cancer.ca>).

-
278. Talbäck M, Rosén M, Stenbeck M, Dickman PW. Cancer patient survival in Sweden at the beginning of the third millennium--predictions using period analysis. *Cancer Causes Control*. 2004;15(9):967-76.
279. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H et al. EUROCARE-3 summary cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v128-149.
280. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G et al; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-42.
281. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190(5):562-72; discussion 572-3.
282. Types of Registries. SEER's Training Web Site. 2005. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).
283. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *American Journal of Cancer* 1932; 16:1358-1414.
284. Kim TJ, Lee KH, Kim YH, Sung SW, Jheon S, Cho SK, Lee KW. Postoperative imaging of esophageal cancer: what chest radiologists need to know. *Radiographics*. 2007;27(2):409-29.
285. Chen G, Wang Z, Liu XY, Liu FY. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Ivor-Lewis esophagectomy. *World J Surg*. 2007;31(5):1107-14.
286. Hulscher JB, van Sandick JW, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. The recurrence pattern of esophageal carcinoma after transhiatal resection. *J Am Coll Surg*. 2000;191(2):143-8.
287. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;198(2):205-11.
288. Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EUROCARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:V28-V40.
289. Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol* 1999; 38 Suppl 12:1-103.

-
290. Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R et al. The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:V14-V27.
291. Gee DW, Rattner DW. Management of gastroesophageal tumors. *Oncologist*. 2007;12(2):175-85.
292. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
293. Morales TG, Sampliner RE. Barrett's esophagus: update on screening, surveillance, and treatment. *Arch Intern Med* 1999; 159:1411-6.
294. Siewert JR, Feith M, Werner M et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
295. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, et al. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999; 80: 834_42.
296. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA*. 1993;270(11):1320.
297. Wijnhoven BPL, Siersema PD, Hop WCJ, et al. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Br J Surg* 1999; 86:529_35.
298. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancl R, Wingo PA, Jemal A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. Cancer Burden. *Cancer*. 2002;94(10):2766-2792.
299. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, Marjani HA, Merat S, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1402-6.
300. Wang LD, Yang HH, Fan ZM, Lü XD, Wang JK, Liu XL, Sun Z, Jiang YN, et al. Cytological screening and 15 years' follow-up (1986-2001) for early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in a high-risk population in Anyang County, Henan Province, Northern China. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(4):317-22.
301. Chen JG, Zhu J, Parkin DM, Zhang YH, Lu JH, Zhu YR, Chen TY. Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978-2002. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1447-54.
302. Yee YK, Cheung TK, Chan AO, Yuen MF, Wong BC. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2637-40.

-
303. Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraei M, Nasrollahzadeh D, Sadjadi A, Derakhshan MH, Shokuhi B, Fuladi R, Malekzadeh R. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med.* 2007;10(1):32-7.
304. Cherian JV, Sivaraman R, Muthusamy AK, Jayanthi V. Carcinoma of the esophagus in Tamil Nadu (South India): 16-year trends from a tertiary center. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):245-9.
305. Makaula AN, Marasas WF, Venter FS, Badenhorst CJ, Bradshaw D, Swanevelder S. Oesophageal and other cancer patterns in four selected districts of the Transkei, Southern Africa:1985-1990. *Afr J Health Sci.* 1996;3(1):11-5.
306. Wakhisi J, Patel K, Buziba N, Rotich J. Esophageal cancer in north rift valley of Western Kenya. *Afr Health Sci.* 2005;5(2):157-63.
307. Zhang H, Chen SH, Li YM. Epidemiological investigation of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004;10(12):1834-5.
308. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC; Australian Cancer Study. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut.* 2008;57(2):173-80.
309. Lagergren J, Wang Z, Bergstrom R, Dillner J, Nyren O. Human Papillomavirus Infection and Esophageal Cancer: a Nationwide Seroepidemiologic Case-Control Study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:156-62.
310. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;334(7602):1040.
311. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
312. Gallus S, Altieri A, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, Dal Maso L, Conti E, Zambon P, La Vecchia C. Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: case-control studies from Italy and Switzerland. *Ann Oncol.* 2003;14(2):209-13.
313. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1091-4.
314. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;92(3):151-9.
315. Wei JT, Shaheen N. The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2003;14(3):112-27.

-
316. Brown L, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson G, Schoenberg J, Greenberg R, et al. The excess incidence of squamous cell esophageal cancer among us black men. Role of social class and other risk factors. *Ann Epidemiol.* 2000;10(7):468.
317. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Quintana MJ, Castelletto R, Rolón PA. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control.* 2000;11(9):813-8.
318. Aragonés N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, Boldo EI, García-Pérez J, López-Abente G. Oesophageal cancer mortality in Spain: a spatial analysis. *BMC Cancer.* 2007;7:3.
319. He YT, Hou J, Qiao CY, Chen ZF, Song GH, Li SS, Meng FS, Jin HX, Chen C. An analysis of esophageal cancer incidence in Cixian county from 1974 to 1996. *World J Gastroenterol.* 2003;9(2):209-13.
320. He YT, Hou J, Chen ZF, Qiao CY, Song GH, Meng FS, Jin HX, Chen C. Decrease in the esophageal cancer incidence rate in mountainous but not level parts of Cixian County, China, over 29 years. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(4):510-4.
321. Lepage C, Remontet L, Launoy G, Trétarre B, Grosclaude P, Colonna M, Velten M, Buemi A, Danzon A, Molinie F, Maarouf N, Bossard N, Bouvier AM, Faivre J; French network of cancer registries (FRANCIM). Trends in incidence of digestive cancers in France. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(1):13-7.
322. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2008;122(5):1118-29.
323. Cheng KK, Day NE. Oesophageal cancer in Britain. *BMJ.* 1992;304:711.
324. Wang YC, Colditz GA, Kuntz KM. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(11):2855-65.
325. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C, Ruiz M. Time trends in cancer incidence in Navarra and Zaragoza, Spain. *Gac Sanit.* 2000;14(2):100-9.
326. López-Abente G, Pollán M, Jiménez M. Female mortality trends in Spain due to tumors associated with tobacco smoking. *Cancer Causes Control.* 1993;4(6):539-45.
327. Borràs J, Borràs JM, Galceran J, Sánchez V, Moreno V, González JR. Trends in smoking-related cancer incidence in Tarragona, Spain, 1980-96. *Cancer Causes Control.* 2001;12(10):903-8.

-
328. Moreno V, González J, Soler M, Bosch F, Kogevinas M, Borràs J. Cancer incidence estimation in Spain: period 1993-1996. *Gac Sanit.* 2001; 15(5):380-8.
329. Pohl H, Welch HG. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
330. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing Patterns in the Incidence of Esophageal and Gastric Carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83: 2049-53.
331. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1415-25.
332. Parfitt JR, Miladinovic Z, Driman DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada -- an epidemiological study from 1964-2002. *Can J Gastroenterol.* 2006;20(4):271-6.
333. McKinney A, Sharp L, Macfarlane GJ, Muir CS. Oesophageal and gastric cancer in Scotland 1960-90. *Br J Cancer.* 1995;71(2):411-5.
334. Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW, Coebergh JW. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(2):115-22.
335. Sihvo EI, Salminen JT, Rämö OJ, Salo JA. The epidemiology of oesophageal adenocarcinoma: has the cancer of gastric cardia an influence on the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma? *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1082-6.
336. Desoubreaux N, Le Prieur A, Launoy G, Maurel J, Lefevre H, Guillois JM, Gignoux M. Recent time trends in cancer of the oesophagus and gastric cardia in the region of Calvados in France, 1978-1995: a population based study. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8(6):479-86.
337. Newnham A, Quinn MJ, Babb P, Kang JY, Majeed A. Trends in the subsite and morphology of oesophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-1998. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):665-76.
338. Orengo MA, Casella C, Fontana V, Filiberti R, Conio M, Rosso S, Tumino R, Crosignani P, De Lisi V, Falcini F, Vercelli M; AIRT Working Group. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(7):739-46.
339. Walther C, Zilling T, Perfekt R, Möller T. Increasing prevalence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a study of the Swedish population between 1970 and 1997. *Eur J Surg.* 2001;167(10):748-57.

-
340. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol.* 2000;29(4):645-54.
341. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2006;10(8):1-142, iii-iv. Review.
342. Tejido Sánchez C, Sousa Vaquero JM, Serrano Quintana L. The nonexcisional palliative surgical treatment of carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *Rev Esp Enferm Dig.* 1994;85(6):419-22.
343. de Castro J, Gamallo C, Palacios J, Moreno-Bueno G, Rodríguez N, Feliu J, González-Barón M. beta-catenin expression pattern in primary oesophageal squamous cell carcinoma. Relationship with clinicopathologic features and clinical outcome. *Virchows Arch.* 2000;437(6):599-604.
344. Meneu-Díaz JC, Blazquez LA, Vicente E, Nuño J, Quijano Y, Lopez-Hervas P, Devesa M, Fresneda V. The role of multimodality therapy for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2000;179(6):508-13.
345. Sánchez-Pernaute A, Pérez Aguirre E, Hernando Trancho F, Díez Valladares L, Ochagavía Cámara S, Calatayud Gastardi J, Torres García A, Balibrea Cantero JL. Recurrence pattern of esophageal cancer after esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003 Mar;95(3):197-201, 191-6.
346. Balart J, Balmaña J, Rius X, Salazar R, Gallen M, Navarro S, Arcusa A, Gallardo E, Brunet J. Treatment of oesophageal cancer with preoperative chemoradiotherapy may increase operative mortality. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(10):884-9.
347. Hernández Lizoain JL, Cienfuegos JA, Pardo F, Martínez Regueira F, Sola I, Aristu J, Azinovic I. Preoperative chemotherapy followed by esophagectomy compared with surgery alone in the treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;90(4):275-90.
348. Torramadé JR, Hernández-Lizoain JL, Benito C, Pardo F, Zornoza G, de Villa V, Díez-Caballero A, Cienfuegos JA. Cancer of the esophagus (I): its epidemiological, clinical and diagnostic assessment according to histological type. *Rev Esp Enferm Dig.* 1992;82(6):383-7.
349. Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Escó Barón R, López-Mata M, Méndez Villamón A. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2006 Jan;8(1):22-30.
350. Munítiz V, Ortiz-Escandell A, Martínez LF, García-Marcilla JA, Molina J, Ruiz D, Navalón JC, Parrilla P. Resultados del cáncer de esófago resecao. Estudio comparativo entre el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. *Cir Esp* 2004;76(2):94-100.

-
351. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD, Fan JH, Gunter EW, et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):80-5.
352. Fernandes ML, Seow A, Chan YH, Ho KY. Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1430-1436.
353. Thomas RJ, Lade S, Giles GG, Thursfield V. Incidence trends in oesophageal and proximal gastric carcinoma in Victoria. *Aust N Z J Surg.* 1996;66(5):271-5.
354. Brown LM, Hoover RN, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, Swanson GM, Liff JM, Silverman DT, Hayes RB, Pottner LM. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(17):1340-5.
355. Brown LM, Hoover R, Gridley G, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz AG, Swanson GM, et al. Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among Black and White men in the United States. *Cancer Causes Control.* 1997;8(4):605-9.
356. Yokokawa Y, Ohta S, Hou J, Zhang XL, Li SS, Ping YM, Nakajima T. Ecological study on the risks of esophageal cancer in Ci-Xian, China: the importance of nutritional status and the use of well water. *Int J Cancer.* 1999;83(5):620-4.
357. Sharp L, Chilvers CE, Cheng KK, McKinney PA, Logan RF, Cook-Mozaffari P, Ahmed A, Day NE. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus in women: a case-control study. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1667-70.
358. Cheng KK, Sharp L, McKinney PA, Logan RF, Chilvers CE, Cook-Mozaffari P, Ahmed A, Day NE. A case-control study of oesophageal adenocarcinoma in women: a preventable disease. *Br J Cancer.* 2000;83(1):127-32.
359. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002;99(6):860-8.
360. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Hölscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer.* 2001;92(3):549-55.
361. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):180-90.

-
362. Igaki H, Kato H, Tachimori Y, Sato H, Daiko H, Nakanishi Y. Prognostic evaluation for squamous cell carcinomas of the lower thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(6):887-93.
363. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 2002;236(2):177-83.
364. Wijnhoven BP, Tran KT, Esterman A, Watson DI, Tilanus HW. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 2007;245(5):717-25.
365. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer.* 1996;78(8):1820-8.
366. Fleming ID, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on completeness of American Joint Committee on Cancer staging in United States cancer facilities. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1996;78(7):1498-504. Review.
367. Javle MM, Nwogu CE, Donohue KA, Iyer RV, Brady WE, Khemka SV, Smith JL, Demmy TL, Yang GY, Nava HR. Management of locoregional stage esophageal cancer: a single center experience. *Dis Esophagus.* 2006;19(2):78-83.
368. Lerut T, Naftoux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(6):962-72; discussion 972-4.
369. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD, et al; American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):507-12.
370. Swisher SG, Hofstetter W, Wu TT, Correa AM, Ajani JA, Komaki RR, Chirieac L, Hunt KK, et al. Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg.* 2005 May;241(5):810-7; discussion 817-20.
371. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, Salomao D, Dierkhising R, Zinsmeister AR. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1626-35.
372. Stein HJ, Brücher BL, Siewert JR. Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol.* 2001;10(3):103-11. Review.

-
373. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, Sohda M, Fukai Y, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(1):148-56.
374. Cao W, Chen X, Dai H, Wang H, Shen B, Chu D, McAfee T, Zhang ZF. Mutational spectra of p53 in geographically localized esophageal squamous cell carcinoma groups in China. *Cancer*. 2004;101(4):834-44.
375. Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg*. 2006;243(2):204-11.
376. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z, Komaki RR, Rashid A, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006;106(5):1017-25.
377. Alexandrou A, Davis PA, Law S, Murthy S, Whooley BP, Wong J. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lower third of the esophagus and gastric cardia: similarities and differences. *Dis Esophagus* 2002;15:290-5.
378. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, et al. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer*. 2006;106(3):552-8.
379. Glickman JN, Torres C, Wang HH, Turner JR, Shahsafaie A, Richards WG, Sugarbaker DJ, Odze RD. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. *Cancer*. 1999;85(4):769-78.
380. Parrilla P, García JA, Castellanos G. Tumores malignos de esófago. En Balibrea Cantero JL, ed. *Tratado de Cirugía*. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Toray; 1989. p. 1792-1814.
381. Mearin F. Enfermedades del esófago. En Farreras P, Rozman C, ed. *Medicina Interna*. 13ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 1997.p.70-71.
382. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*. 2001;234(3):360-7; discussion 368-9.
383. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol*.2007;17(1):38-44.
384. Levi F, Randimbison L, Lucchini F, Te VC, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(1):91-6.

-
385. Fan YJ, Song X, Li JL, Li XM, Liu B, Wang R, Fan ZM, Wang LD. Esophageal and Gastric Cardia Cancers on 4238 Chinese Patients Residing in Municipal and Rural Regions: A Histopathological Comparison During 24-Year Period. *World J Surg*. 2008. Epub ahead of print.
386. Alexiou C, Khan OA, Black E, Field ML, Onyeaka P, Beggs L, Duffy JP, Beggs DF. Survival after esophageal resection for carcinoma: the importance of the histologic cell type. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):1073-7.
387. Gillison EW, Powell J, McConkey CC, Spychal RT. Surgical workload and outcome after resection for carcinoma of the oesophagus and cardia. *Br J Surg*. 2002;89(3):344-8.
388. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, et al. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer*. 2005;104(11):2365-72.
389. Venturelli F, Venturelli A, Cárcamo M, Cárcamo C. Terapia neoadyuvante en cáncer de esófago. *Cuad Cir*. 2007;21:52-58.
390. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Prenzel K, Gutschow C, Schneider PM, Hölscher AH. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy*. 2006;38(2):149-56.
391. Vazquez-Sequeiros E, Wang L, Burgart L, Harmsen W, Zinsmeister A, Allen M, Jondal M, Wiersema M. Occult lymph node metastases as a predictor of tumor relapse in patients with node-negative esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1815-21.
392. Delgado Gomis F, Gómez Abril SA, Martínez Abad M, Guallar Rovira JM. Assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy for the treatment of esophageal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006 Mar;8(3):185-92.
393. Wouters MW, Wijnhoven BP, Karim-Kos HE, Blaauwgeers HG, Stassen LP, Steup WH, Tilanus HW, Tollenaar RA. High-volume versus low-volume for esophageal resections for cancer: the essential role of case-mix adjustments based on clinical data. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):80-7.
394. Simunovic M, Rempel E, Thériault ME, Coates A, Whelan T, Holowaty E, Langer B, Levine M. Influence of hospital characteristics on operative death and survival of patients after major cancer surgery in Ontario. *Can J Surg*. 2006;49(4):251-8.
395. Rouvelas I, Lindblad M, Zeng W, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Impact of hospital volume on long-term survival after esophageal cancer surgery. *Arch Surg*. 2007;142(2):113-7; discussion 118.

-
396. Verhoef C, van de Weyer R, Schaapveld M, Bastiaannet E, Plukker JT. Better survival in patients with esophageal cancer after surgical treatment in university hospitals: a plea for performance by surgical oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5):1678-87.
397. Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ, Harvey IM. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Br J Surg*. 2002;89(7):914-22.
398. Chong VH. Oesophageal carcinoma: patient's refusal for surgery may be the right choice. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(10):652.
399. Morita M, Egashira A, Yoshida R, Ikeda K, Ohgaki K, Shibahara K, Oki E, Sadanaga N, et al. Esophagectomy in patients 80 years of age and older with carcinoma of the thoracic esophagus. *J Gastroenterol*. 2008;43(5):345-51.
400. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L; Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2004;2:35.
401. Wong R, Malthaner R. Quimioterapia y radioterapia combinadas (sin cirugía) versus radioterapia sola para el carcinoma de esófago localizado (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
402. Sreedharan A, Wortley S, Everett SM, Harris K, Crellin A, Lilleyman J, Forman D. Interventions for Dysphagia in Oesophageal Cancer. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD005048.
403. Carreira JM, Górriz E, Reyes R, Argilés JM, Pulido JM, Pardo MD, Maynar M. Treatment of dysphagia of malignant origin with the endoprosthesis of Strecker. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(19):727-30.
404. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MKB, et al (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Radioterapia preoperatoria para el carcinoma esofágico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
405. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1979-84.

406. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-33.

407. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Quimioterapia preoperatoria para el cáncer de esófago torácico reseccable (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

408. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337(3):161-7.

409. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2003;185(6):538-43.

410. Nabeya Y, Ochiai T, Matsubara H, Okazumi S, Shiratori T, Shuto K, Aoki T, Miyazaki S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy for initially resectable squamous cell carcinoma of the esophagus with multiple lymph node metastasis. *Dis Esophagus*. 2005;18(6):388-97.

411. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):305-13.

412. Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC et al; Trans-Tasman Radiation Oncology Group; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):659-68.

413. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.

414. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg*. 2005;9(6):794-802.

415. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after neoadjuvant therapy compared with surgery alone for resectable esophageal cancer in a population-based study. *World J Surg*. 2006;30(12):2182-90; discussion 2191-2.

-
416. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB Jr, Ajani JA, Dolormente M, Francisco R et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg.* 2002;236(3):376-84; discussion 384-5.
417. Wilson KS, Wilson AG, Dewar GJ. Curative treatment for esophageal cancer: Vancouver Island Cancer Centre experience from 1993 to 1998. *Can J Gastroenterol.* 2002;16(6):361-8.
418. Bidoli P, Bajetta E, Stani SC, De CD, Santoro A, Valente M, Zucali R, Valagussa P, Ravasi G, Bonadonna G. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2002;94(2):352-61.
419. Oliver SE, Robertson CS, Logan RF. Oesophageal cancer: a population-based study of survival after treatment. *Br J Surg.* 1992;79(12):1321-5.
420. Collard JM, Otte JB, Fiasse R, Laterre PF, De Kock M, Longueville J, Glineur D, Romagnoli R, Reynaert M, Kestens PJ. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg.* 2001;234(1):25-32.
421. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg.* 2001;234(4):520-30; discussion 530-1.
422. Altorki N, Skinner D. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma? *Ann Surg.* 2001;234(5):581-7.
423. Torres AJ, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González López O, Pérez Aguirre E, Suárez A, Balibrea JL. Two-field radical lymphadenectomy in the treatment of esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 1999;12(2):137-43.
424. Earlam R. Oesophageal cancer treatment in North East Thames region, 1981: medical audit using Hospital Activity Analysis data. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6434):1892-4.
425. Collard JM. Exclusive radical surgery for esophageal adenocarcinoma. *Cancer.* 2001;91(6):1098-104.
426. Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Siersema PD; Dutch SIREC Study Group. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma -- a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer.* 2004;40(12):1862-71.
427. Ku GY, Ilson DH. Esophageal cancer: adjuvant therapy. *Cancer J.* 2007;13(3):162-7.
428. Moskovitz AH, Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Flores RM, Park BJ, Rusch VW. Mortality increases for octogenarians undergoing

esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2031-6; discussion 2036.

429. González-González JJ, Sanz-Alvarez L, Marqués-Alvarez L, Navarrete-Guijosa F, Martínez-Rodríguez E. Complications of surgical resection of esophageal cancer. *Cir Esp.* 2006;80(6):349-60.

430. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg.* 2007;246(3):363-72; discussion 372-4.

431. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H et al. 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.* 2007;246(6):992-1000; discussion 1000-1.

432. Bonavina L, Soligo D, Quirici N, Bossolasco P, Cesana B, Lemberghini Delilieri G, Peracchia A. Bone marrow-disseminated tumor cells in patients with carcinoma of the esophagus or cardia. *Surgery.* 2001;129(1):15-22.

433. Prenzel KL, König A, Schneider PM, Schnickmann C, Baldus SE, Schröder W, Bollschweiler E, Dienes HP et al. Reduced incidence of nodal micrometastasis after major response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):954-9.

434. Matsuyama J, Doki Y, Yasuda T, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Yamasaki M, Makari Y et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. *Surgery.* 2007;141(5):570-80.

435. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1354-65.

436. Shigemitsu K, Naomoto Y, Shirakawa Y, Haisa M, Gunduz M, Tanaka N. Five cases of early gastric cancer in the reconstructed gastric tube after radical resection for esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32(10):425-9.

437. Lundegårdh G, Adami HO, Helmick C, Zack M, Meirik O. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med.* 1988;319(4):195-200.

438. Ishii H, Sato H, Tsubosa Y, Kondo H. Treatment of double carcinoma of the esophagus and lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(3):126-30.

439. Lindenmann J, Matzi V, Maier A, Smolle-Juettner FM. Transthoracic esophagectomy and lobectomy performed in a patient with synchronous lung cancer and combined esophageal cancer and esophageal leiomyosarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):322-4.

-
440. Usami O, Nara M, Tamada T, Kitamuro T, Tomaki M, Ashino Y, Onodera K, Miyazaki S, Moriya T, Hattori T. Systemic sarcoidosis associated with double cancers of the esophagus and stomach. *Intern Med.* 2007;46(24):2019-22.
441. Linares Torres P, Castañón López C, Llano Alonso C, Alvarez Posadilla M, Vivas Alegre S, Espinel Díez J, Ribas Arino MT. Association of adenocarcinoma of esophagus and breast cancer in a male with Madelung' disease. *An Med Interna.* 2006;23(3):133-5.
442. Hung JJ, Li AF, Liu JS, Lin YS, Hsu WH. Esophageal carcinosarcoma with basaloid squamous cell carcinoma and osteosarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):1102-4.
443. Basu S, Nair N, Borges AM. Squamous cell carcinoma of esophagus masquerading as solitary thyroid nodule. *Indian J Cancer.* 2005 Oct-Dec;42(4):205-7.
444. Díaz de Liaño A, Moras N, Ciga MA, Oteiza F, Ortiz H. Simultaneous presentation of oesophageal and renal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(3):195-7.
445. Nakayama H, Takayama T, Inoue K, Higahi T, Hayashi Y. Triple cancer in liver, esophagus and urinary bladder: indications and problems of hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(73):238-40.
446. Ikeda Y, Tsukuda M, Ishitoya J, Arai Y, Matsuda H, Katori H, Taguchi T, Yoshida T et al. Four cases of simultaneous triple primary cancers of the hypopharynx, esophagus, and stomach. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(5):788-93.
447. Hoffmann KM, Gibril F, Entsuah LK, Serrano J, Jensen RT. Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):204-12.
448. Bibeau F, Chateau MC, Guiu M, Assenat E, Azria D, Lavaill R, Ychou M, Boissière-Michot F. Small cell carcinoma with concomitant adenocarcinoma arising in a Barrett's oesophagus: report of a case with a favourable behaviour. *Virchows Arch.* 2008;452(1):103-7.
449. Iwaya T, Maesawa C, Uesugi N, Kimura T, Ikeda K, Kimura Y, Mitomo S, Ishida K et al. Coexistence of esophageal superficial carcinoma and multiple leiomyomas: A case report. *World J Gastroenterol.* 2006;12(28):4588-92.
450. Yachida S, Nakanishi Y, Shimoda T, Nimura S, Igaki H, Tachimori Y, Kato H. Adenosquamous carcinoma of the esophagus. Clinicopathologic study of 18 cases. *Oncology.* 2004;66(3):218-25.

-
451. Kochhar R, Sethy PK, Gupta NM, Kochhar S, Singh K, Singh R, Nagi B. Multiple squamous cell carcinomas of esophagus. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(6):228-30.
452. Mitra E, Vasanaawala M, Niederkohr R, Rodriguez C, Segall G. A case of three synchronous primary tumors demonstrated by F-18 FDG PET. *Clin Nucl Med.* 2007;32(8):666-7.
453. Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, Brewster DH, Pukkala E, Friis S, Tracey E, Weiderpass E et al. Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(6):1543-9.
454. Statistics on the most commonly diagnosed types of cancer in the UK. UK Oesophageal Cancer statistics. (Last updated July 2008, last accessed August 2008). (<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus>).
455. Merrill RM, Capocaccia R, Feuer EJ, Mariotto A. Cancer prevalence estimates based on tumour registry data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Int J Epidemiol.* 2000;29(2):197-207.
456. Mortalidad por cáncer en España, 2000. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Último acceso agosto 2008.
457. Whooley BP, Law S, Murthy SC, et al. Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg.* 2001;233:338– 344.
458. Putnam JB Jr, Suell DM, McMurtrey MJ, Ryan MB, Walsh GL, Natarajan G, Roth JA. Comparison of three techniques of esophagectomy within a residency training program. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(2):319-25.
459. Horstmann O, Verreet PR, Becker H, Ohmann C, Röher HD. Transhiatal oesophagectomy compared with transthoracic resection and systematic lymphadenectomy for the treatment of oesophageal cancer. *Eur J Surg.* 1995;161(8):557-67.
460. Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Allred E, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrotomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):1918-24; discussion 1924-5.
461. Altorki NK, Girardi L, Skinner DB. En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:948-955.
462. Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:265-276.

-
463. Rentz J, Bull D, Harpole D, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1114-1120.
464. Delcambre C, Jacob JH, Pottier D, Gignoux M, Ollivier JM, Vie B, Roussel A, Segol P. Localized squamous-cell cancer of the esophagus: retrospective analysis of three treatment schedules. *Radiother Oncol.* 2001;59(2):195-201.
465. Pera M. Niveles de calidad exigibles en cuanto a tecnología y procedimientos en la cirugía del cáncer de esófago. *Cir Esp* 2003;74(5):256-61.
466. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR Jr, Iannettoni MD, Orringer MB. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:212-6.
467. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg.* 2001;136(10):1164-70.
468. Wang HW, Chu PY, Kuo KT, Yang CH, Chang SY, Hsu WH, Wang LS. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction. *J Surg Oncol.* 2006;93(6):468-76.
469. Page RD, Shackcloth MJ, Russell GN, Pennefather SH. Surgical treatment of anastomotic leaks after oesophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:337-43.
470. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, DeMeester SR, Johansson J, Choustoulakis E, et al. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg.* 2004;198:536-41.
471. Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozach P, Segol P, Tiret E, et al. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg.* 2005;201:253-62.
472. Johnsson E, Lundell L, Liedman B. Sealing of esophageal perforation or ruptures with expandable metallic stents: A prospective controlled study on treatment efficacy and limitations. *Dis Esophagus.* 2005;18:262-6.
473. Mariette C, Fabre S, Balon JM, Finzi L, Chevalier D, Triboulet JP. Oesophageal cancer in patients with head and neck cancers: therapeutic implications. *Ann Chir.* 2002;127(10):757-64.
474. Gockel I, Sultanov FS, Domeyer M, Goenner U, Junginger T. Developments in esophageal surgery for adenocarcinoma: a comparison of two decades. *BMC Cancer.* 2007;7:114.
475. Brücher BL, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, Busch R, Zimmermann F, Molls M, Höfler H, Siewert JR. The clinical impact of

histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2006;106(10):2119-27.

476. Berrino F. The EUROCORE-3 study: strengths, limitations and perspectives of popular-based, comparative survival studies. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:V9-V13.

477. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I; EUROCORE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):784-96.

478. Sundelöf M, Lagergren J, Ye W. Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1566-71.

479. Gockel I, Kneist W, Junginger T. Incurable esophageal cancer: patterns of tumor spread and therapeutic consequences. *World J Surg*. 2006;30(2):183-90.

480. Schattenkerk ME, Obertop H, Mud HJ, Eijkenboom WM, van Andel JG, van Houten H. Survival after resection for carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. 1987;74(3):165-8.

481. Sundelöf M, Ye W, Dickman PW, Lagergren J. Improved survival in both histologic types of oesophageal cancer in Sweden. *Int J Cancer*. 2002;99(5):751-4.

482. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. 2005;242(4):566-73; discussion 573-5.

483. Igaki H, Kato H, Tachimori Y, Daiko H, Fukaya M, Yajima S, Nakanishi Y. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(6):1089-94.

484. Stein HJ, Siewert JR. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg*. 2004;28(6):520-5.

485. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y, Dhar DK, Nagasue N. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg*. 2005;189(1):98-109.



ANEXOS

VIII. ANEXOS

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS:

AC: Adenocarcinoma
ADN: Acido desoxirribonucleico
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AINE: Anti Inflamatorios No Esteroides
ALC: Alcohol
APC: Anual Percentage Change
ASA: American Society of Anesthesiologists
ATP: Adenosin Trifosfato
CAM: Comunidad Autónoma de Madrid
CCE: Carcinoma de células escamosas
CDCP: Centres for Disease Control and Prevention
CE: Cáncer de esófago
CIE-O3: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología Tercera versión
CIS: Cisplatino
DE: Desviación estándar
EB: Esófago de Barret
EE: Error estándar
EEI: Esfínter esofágico inferior
EES: Esfínter esofágico superior
EEUU: Estados Unidos de América
EH: Enfermedad de Hodgkin
EP: Enfermedades profesionales
EPIC: European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FCEV: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
FU: Fluoruracilo
GPRD: General Practitioner Researcha Data Base
Gy: Gray
HC: Hidroxicolecalciferol
HH: Hernia de hiato
IARC: International Agency for Research on Cancer
IC: Intervalo de confianza
IMC: Indice de Masa Corporal
KCR: Kentucky Cancer Registry
MS: Metionin-sintetasa
MTHFR: Metilentetrahidrofolatoreductasa
NCDB: National Cancer Data Base
NDEA: N-nitrosodietilamina
NDMA: N-nitrosodimetilamina
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds Ratio
pCR: Respuesta Patológica Completa
PVH: Papiloma Virus Humano
QT: Quimioterapia
RAP: Riesgo Atribuible Poblacional
RD: Real Decreto

RFCE: Receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico
RFCEV: Receptor para el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
RGE: Reflujo gastroesofágico
RR: Riesgo Relativo
RT: Radioterapia
SAI: Sine Alter Indicatio
SEER: Surveillance Epidemiologic and End Result
SHMT: Serin-hidroximetiltransferasa
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIDC: Sistema de Intercambio de Datos de la Comunidad de Madrid
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TMO: Trasplante de Médula Ósea
TNM: Tumor, Nódulos o ganglios linfáticos y Metástasis
TOB: Tobacco
TPM: Tumores Primarios Múltiples
UE: Unión Europea
UEG: Unión Esófago-Gástrica
UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer



Eppur si muove