

Factores pronósticos asociados a la supervivencia en el cáncer de esófago

Autora: Elena Rodríguez Camacho

Tesis doctoral UDC / 2014

Director: **Salvador Pita Fernández**

Departamento de Medicina¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹ Programa regulado por el RD 1393/2007: Programa de Ciencias de la Salud



PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director.

Certifica que el trabajo titulado:

*“Factores pronósticos asociados a la supervivencia
en el cáncer de esófago”*

Realizado por Dña. Elena Rodríguez Camacho, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente

En A Coruña, 22 de Mayo de 2014

Fdo. Salvador Pita Fernández

“No hay enfermedades, sino enfermos”

Hipócrates

A mis padres

Agradecimientos

Son muchas las personas que de una u otra forma colaboraron a que pueda finalizar la escritura de esta tesis, por eso quiero darles las gracias conjuntamente a todos aquellos que me apoyaron, me ayudaron y me animaron a continuar durante todo este período.

En primer lugar, agradecer a mi director de tesis, Dr. Salvador Pita Fernández por darme la oportunidad de realizar este trabajo, por la confianza depositada en mí y por su esfuerzo y dedicación para que todo llegara a buen puerto.

Una mención especial merecen los pacientes, ya que sin ellos no habría sido posible la realización de este estudio, así como todos y cada uno de los profesionales sanitarios que han dedicado su tiempo a su cuidado.

A todo el personal de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), por acogerme siempre como una más del equipo y darme su cariño y apoyo. Especialmente quiero agradecer a Beatriz López, Sonia Pértega y Teresa Seoane su ayuda con el análisis de los datos, su infinita paciencia con mis dudas y por encima de todo su amistad.

Agradecer al servicio de informática del CHUAC su disponibilidad para proporcionarnos los datos necesarios para la realización del estudio, así como al Servicio de Epidemiología de la Consellería de Sanidade por su ayuda desinteresada facilitándome los datos de mortalidad de la Comunidad Autónoma. Gracias Alberto Malvar, Sara Cerdeira y Gael Naveira.

Agradezco a la Fundación Profesor Novoa Santos la beca post-especialización que me otorgaron con la que finalizar esta tesis en la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

A Teresa Jiménez “Jimmy”, Luis Saleta e Inmaculada Gómez “Lali” por apoyarme desde un principio a realizar este trabajo.

A Nacho por su paciencia durante todo este tiempo, por su apoyo constante en todos mis retos y por siempre sacarme una sonrisa cuando más lo he necesitado.

Y por último a mi familia. Especialmente a mis padres porque a ellos les debo todo.

Gracias

Resumen

Objetivos:

- Determinar la incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en el Área Sanitaria de A Coruña
- Determinar la evolución clínica, la frecuentación y pruebas complementarias en el seguimiento de pacientes con cáncer de esófago
- Determinar la supervivencia (global, específica y libre de recidiva) de pacientes con cáncer de esófago

Material y métodos:

Estudio observacional de seguimiento retrospectivo y prospectivo. Se incluyó a 180 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de esófago en el Área Sanitaria de A Coruña entre los años 2003 a 2008. Se estudiaron variables clínicas del paciente, variables de comorbilidad, variables relacionadas con la enfermedad, con el manejo terapéutico y variables relacionadas con el seguimiento del paciente. Se calcularon tasas crudas y estandarizadas según población mundial de incidencia y mortalidad, y análisis de tendencias con regresión de joinpoint. El cálculo de la supervivencia global fue realizado mediante metodología de Kaplan-Meier y el cálculo de la supervivencia específica y supervivencia libre de recidiva mediante modelos de riesgos competitivos. Se obtuvo la aprobación del CEIC Galicia (CEIC 2011/372).

Resultados:

La tasa estandarizada de incidencia varió desde 3,61 casos por 100.000 habitantes en el año 2003 a los 2,27 casos por 100.000 habitantes en el año 2008. La tasa de mortalidad estandarizada varió desde los 1,43 casos por 100.000 habitantes en el año 2003 a los 0,19 por 100.000 en el año 2011, disminuyendo significativamente a partir del año 2008.

La probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago, considerando todas las causas de fallecimiento, fue del 40,0%, 18,0% y 12,4% al primer, tercer y quinto año respectivamente. Según el análisis multivariado la probabilidad global de fallecer aumenta al ser mujer (HR (*hazard ratio*)=2,01; $p=0,004$), a mayor puntuación en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,21; $p=0,002$) y con el estadio IV (HR=1,74; $p=0,006$). Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) fueron los que presentaron menor probabilidad de fallecer (HR=0,24; $p<0,001$).

La supervivencia específica fue del 40,2%, 18,1% y 12,4% al primer, tercer y quinto año respectivamente. Con la metodología de Kaplan-Meier la supervivencia fue

discretamente superior tras el tercer año de seguimiento en comparación con la metodología de riesgos competitivos. En el análisis multivariado los factores de peor pronóstico fueron ser mujer (HR=1,94; p=0,004), el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,17; p=0,021) y la presencia de estadio IV (HR=1,70; p=0,014). Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) fueron los que presentaron menor probabilidad de fallecer (HR=0,23; p<0,001).

En pacientes sometidos a cirugía con intención curativa se detectaron un total de 28 recidivas (50,9%) (recidiva local y/o metástasis de nueva aparición). El 53,6% de todas las recidivas se detectaron al año de seguimiento y el 82,1% a los dos años. La mediana del tiempo entre el diagnóstico y la presencia de alguna recidiva fue de 11 meses (rango: 1,8-56).

En pacientes sometidos a cirugía con intención curativa, el número de consultas realizadas, por año de seguimiento, en el intervalo desde el diagnóstico hasta que se produce un evento (recidiva, metástasis o nueva neoplasia) no modifica la probabilidad de supervivencia específica (HR=1,03; p=0,640).

Conclusiones:

- Las tasas estandarizadas, tanto de incidencia como de mortalidad, de nuestra área, fueron muy similares a las nacionales y europeas.
- La supervivencia específica del cáncer de esófago es reducida. La metodología de Kaplan-Meier sobrestima la supervivencia en comparación con la de riesgos competitivos.
- Las variables asociadas a mal pronóstico son el grado de invasión, la comorbilidad y el género femenino. La administración de cirugía con quimioterapia y radioterapia es la opción terapéutica que presenta la supervivencia más elevada.
- La mitad de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa presentan algún tipo de recidiva tumoral, detectándose la mayor parte de ellas en los dos primeros años de seguimiento.
- Las diferentes estrategias de seguimiento tras el diagnóstico de la enfermedad en pacientes tratados con cirugía con intención curativa, no modifican el pronóstico.

Resumen Abreviado

Objetivo: Determinar evolución clínica, estrategias de seguimiento y supervivencia de pacientes con cáncer esofágico.

Material y métodos: Estudio de seguimiento retrospectivo y prospectivo. Pacientes diagnosticados en el Área Sanitaria de A Coruña (años 2003-2008; n=180). Análisis de supervivencia mediante metodología de Kaplan-Meier y modelos de riesgos competitivos. CEIC Galicia 2011/372.

Resultados: La supervivencia específica fue del 40,2%, 18,1% y 12,4% al primer, tercer y quinto año respectivamente. Con la metodología de Kaplan-Meier la supervivencia fue discretamente superior. Los factores de peor pronóstico fueron ser mujer (HR (*hazard ratio*)=1,94), el Score de Charlson (HR=1,17) y el estadio IV (HR=1,70). Los pacientes con tratamiento quirúrgico y oncológico son los que presentan menor probabilidad de fallecer (HR=0,23). En pacientes con cirugía curativa se detectaron un 50,9% de recidivas, el 82,1% a los dos años de seguimiento. El número de consultas, por año de seguimiento, desde el diagnóstico hasta que se produce un evento (recidiva, metástasis o nueva neoplasia) no modifica la probabilidad de supervivencia.

Conclusiones: Las variables asociadas a mal pronóstico son el grado de invasión, la comorbilidad y el género femenino. La mayor frecuentación a los servicios sanitarios tras el diagnóstico no se asocia con el pronóstico de la enfermedad.

Resumo

Obxectivo: Determinar evolución clínica, estratexias de seguimento e supervivencia de pacientes con cancro esofáxico.

Material e métodos: Estudo de seguimento retrospectivo e prospectivo. Pacientes diagnosticados na área sanitaria da Coruña (anos 2003-2008; n=180). Análise de supervivencia mediante metodoloxía de Kaplan-Meier e modelos de riscos competitivos. CEIC Galicia 2011/372.

Resultados: A supervivencia específica foi do 40,2%, 18,1% e 12,4% ao primeiro, terceiro e quinto ano respectivamente. Coa metodoloxía de Kaplan-Meier a supervivencia foi discretamente superior. Os factores de peor prognóstico foron ser muller (HR (*hazard ratio*)=1,94), o Score de Charlson (HR=1,17) e o estadio IV (HR=1,70). Os pacientes con tratamento cirúrxico e oncolóxico son os que presentan menor probabilidade de falecer (HR=0,23). En pacientes con cirurxía curativa detectáronse un 50,9% de recidivas, o 82,1% aos dous anos de seguimento. O número de consultas, por ano de seguimento, dende o diagnóstico ata que se produce un evento (recidiva, metástase ou nova neoplasia) non modifica a probabilidade de supervivencia.

Conclusións: As variables asociadas a mal prognóstico son o grao de invasión, a comorbilidade e o xénero feminino. A maior frecuentación aos servizos sanitarios tras o diagnóstico non se asocia co prognóstico da enfermidade.

Abstract

Objective

To determine the clinical course, follow-up strategies and survival of oesophageal cancer patients.

Material and methods

Retrospective and prospective follow-up study. Patients diagnosed in the sanitary area of A Coruña (years 2003-2008; n=180). Analysis of survival through the Kaplan-Meier methodology and competing risks survival analysis. CEIC Galicia 2011/372.

Results

The specific survival rate was 40.2%, 18.1% and 12.4% at the first, third and fifth year respectively. Using the Kaplan-Meier methodology, the survival rate was slightly higher. Poor prognosis factors were being female (HR (*hazard ratio*)=1.94), Charlson's comorbidity index (HR=1.17) and stage IV tumours (HR=1.70). The probability of dying decreased with surgical and oncological treatment (HR=0.23). In patients with curative surgery 50,9% of recurrences were detected, 82,1% of them during the first two years of follow-up. The number of hospital consultations per year during the follow-up period, from diagnosis to the appearance of a new event (recurrences, newly appeared metastasis and neoplasias) did not affect the probability of survival.

Conclusions

The variables associated with a poor prognosis are the extent of tumour invasion, the comorbidity and being female. Different follow-up strategies after diagnosis do not affect the prognosis of the disease.

Índice

Resumen.....	13
Índice de abreviaturas.....	27
Índice de figuras.....	29
Índice de tablas.....	35
1. Introducción.....	41
1.1. Epidemiología del cáncer de esófago.....	43
1.1.1. Incidencia.....	44
1.1.2. Mortalidad.....	45
1.1.3. Supervivencia.....	46
1.2. Anatomía, Fisiología e Histopatología.....	47
1.2.1. Anatomía.....	47
1.2.2. Fisiología.....	48
1.2.3. Histopatología.....	50
1.2.3.1. Histología del esófago.....	50
1.2.3.2. Lesiones precancerosas.....	52
1.2.3.3. Patología tumoral.....	54
1.3. Factores de riesgo.....	57
1.3.1. Factores de riesgo Carcinoma de Células Escamosas.....	58
1.3.2. Factores de riesgo Adenocarcinoma.....	62
1.4. Diagnóstico.....	67
1.5. Estadiaje.....	71
1.6. Tratamiento.....	75
1.6.1. Cirugía.....	75
1.6.2. Quimioterapia.....	77
1.6.3. Radioterapia.....	78
1.6.4. Quimioradioterapia.....	79
1.6.5. Terapias dirigidas.....	80
1.6.6. Tratamiento endoscópico.....	81
1.7. Seguimiento.....	82
2. Justificación del estudio.....	85

3.	Hipótesis y Objetivos.....	89
3.1.	Hipótesis.....	91
3.2.	Objetivos.....	93
4.	Material y Métodos.....	95
4.1.	Ámbito.....	97
4.2.	Período.....	97
4.3.	Tipo de estudio.....	97
4.4.	Criterios de inclusión.....	98
4.5.	Criterios de exclusión.....	98
4.6.	Justificación del tamaño muestral.....	98
4.7.	Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	98
4.8.	Mediciones.....	99
4.9.	Análisis estadístico.....	105
4.9.1.	Tasas crudas, tasas estandarizadas según edad mundial, análisis de joinpoint.....	105
4.9.2.	Análisis descriptivo.....	106
4.9.3.	Análisis de supervivencia global.....	106
4.9.4.	Análisis de supervivencia específica y supervivencia libre de recidiva.....	107
4.10.	Aspectos ético-legales.....	108
5.	Resultados.....	111
5.1.	Incidencia del cáncer de esófago.....	113
5.2.	Mortalidad por cáncer de esófago.....	123
5.3.	Características generales de la serie.....	133
5.3.1.	Distribución del cáncer de esófago por años.....	133
5.3.2.	Características sociodemográficas.....	134
5.3.3.	Características clínicas y anatomopatológicas.....	144
5.3.4.	Características de manejo terapéutico.....	151
5.3.5.	Características de seguimiento.....	156
5.3.6.	Presencia de recidivas locales, metástasis a distancia y neoplasias de nueva aparición durante el seguimiento.....	164
5.4.	Análisis de supervivencia.....	167

5.4.1.	Supervivencia global.....	167
5.4.1.1.	Análisis univariado.....	169
5.4.1.2.	Análisis multivariado.....	192
5.4.2.	Supervivencia específica.....	195
5.4.2.1.	Análisis univariado.....	197
5.4.2.2.	Análisis multivariado.....	223
5.4.3.	Supervivencia libre de recidiva.....	226
5.4.3.1.	Análisis univariado.....	227
5.5.	Relación de la frecuentación a los servicios hospitalarios, pruebas e ingresos en el seguimiento con el pronóstico.....	241
5.5.1.	Supervivencia global.....	242
5.5.2.	Supervivencia específica.....	246
5.5.3.	Supervivencia libre de recidiva.....	250
6.	Discusión.....	259
6.1.	Incidencia y mortalidad del cáncer de esófago.....	261
6.2.	Características generales de los pacientes estudiados.....	263
6.3.	Supervivencia del cáncer de esófago.....	265
6.4.	Recidiva del cáncer de esófago.....	271
6.5.	Estrategias de seguimiento del cáncer de esófago.....	274
6.6.	Limitaciones del estudio.....	275
7.	Conclusiones.....	277
8.	Bibliografía.....	281
9.	Difusión de resultados.....	307
9.1.	Comunicaciones derivadas del estudio.....	309
9.2.	Publicaciones derivadas del estudio.....	311
10.	Anexos.....	313
10.1.	Cuaderno de recogida de datos.....	315

Índice de Abreviaturas

AC	Adenocarcinoma
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Análisis de la varianza
ASR (W)	Age-Standardised Rate (World) – Tasa estandarizada por edad según población mundial
B	Coefficiente de regresión
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
DT	Desviación típica
EGF	Epidermal growth factor - Factor de crecimiento epidérmico
EMR	Endoscopic mucosal resection - Resección endoscópica de la mucosa
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ET	Error típico
EUROCARE	European Cancer Registry
G	Grado de diferenciación histológica
GERD	Gastroesophageal reflux disease – Enfermedad por reflujo gastroesofágico
HR	Hazard ratio
IARC	Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IC 95% (HR)	Intervalo de confianza al 95% del hazard ratio
IGE	Instituto Galego de Estatística
IMC	Índice de Masa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
Me	Mediana
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAC	Porcentaje anual de cambio
PET	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
REGAT	Registro Gallego de Tumores
RI	Rango intercuartílico
RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
SEER	National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results
TC	Tomografía computerizada
TNM	T (Tumor primario), N (extensión ganglionar regional); M (metástasis a distancia)
VPH	Virus del papiloma humano

Índice de Figuras

Figura 1	Distribución de defunciones debidas a tumores malignos del esófago. Galicia año 2008	46
Figura 2	Esquema del tracto digestivo con el esófago resaltado	47
Figura 3	Esquema de la deglución	49
Figura 4	Estructura histológica del esófago	51
Figura 5	Mecanismo de producción del Esófago de Barrett	52
Figura 6	Imagen endoscópica del Esófago de Barrett	52
Figura 7	Carcinoma de Células Escamosas en esófago	55
Figura 8	Adenocarcinoma esofágico de la unión esofagogástrica	55
Figura 9	Esofagograma con contraste baritado	67
Figura 10	Endoscopia tercio superior y medio esofágicos. Esofagitis inespecífica	68
Figura 11	Endoscopia e imagen endoscópica mediante ultrasonidos de tumor submucoso en el esófago medio	69
Figura 12	Cáncer de esófago, TC con contraste, imagen coronal	69
Figura 13	Adenocarcinoma distal en esófago. Imagen combinada de PET y TC	70
Figura 14	Imagen endoscópica de stent metálico auto expandible en esófago	76
Figura 15	Área de referencia da Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña	97
Figura 16	Tasa cruda de incidencia por 100.000. Mundo: ambos sexos, todas las edades	113
Figura 17	Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000. Ambos sexos, todas las edades. Mundo	114
Figura 18	Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000. Ambos sexos, todas las edades. Unión Europea	115
Figura 19	Tasas crudas de incidencia por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003-2008	116
Figura 20	Tasas de incidencia estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003 - 2008	118
Figura 21	Tasas crudas de incidencia Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	119
Figura 22	Tasas de incidencia estandarizadas por edad. Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	119
Figura 23	Porcentaje de Cambio Anual. Tasas de incidencia estandarizadas por edad. Datos Área Sanitaria de A Coruña (2003-2008)	121
Figura 24	Tasa cruda de mortalidad por 100.000. Mundo: ambos sexos, todas las edades	123
Figura 25	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por 100.000. Ambos sexos, todas las edades. Mundo	124
Figura 26	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por 100.000. Ambos sexos, todas las edades. Unión Europea	125
Figura 27	Tasas crudas de mortalidad por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012	126

Figura 28	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012	128
Figura 29	Tasas crudas de mortalidad Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	130
Figura 30	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	130
Figura 31	Porcentaje de Cambio Anual. Tasas de mortalidad estandarizadas por edad. Datos Área Sanitaria de A Coruña (2003-2008)	132
Figura 32	Distribución de cáncer de esófago por años	133
Figura 33	Distribución de la edad en el momento del diagnóstico	134
Figura 34	Edad de los pacientes según sexo	135
Figura 35	Pacientes residentes en municipios sin y con costa	136
Figura 36	Distribución del índice de masa corporal al momento del diagnóstico	138
Figura 37	Antecedentes de tabaquismo y alcoholismo según el sexo	140
Figura 38	Antecedentes de tabaquismo y alcoholismo según edad	140
Figura 39	Distribución del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	141
Figura 40	Patologías más frecuentes del Índice de comorbilidad de Charlson	143
Figura 41	Síntomas y/o signos más frecuentes presentes en el diagnóstico	144
Figura 42	Localización tumoral	145
Figura 43	Diagnóstico de Anatomía Patológica	146
Figura 44	Distribución del número de casos según el estadiaje TNM	148
Figura 45	Distribución de estadios TNM	149
Figura 46	Estadiaje tumoral TNM codificado según estadio IV	150
Figura 47	Características del manejo terapéutico según edad	153
Figura 48	Características del manejo terapéutico. Estudio según asociación de tratamientos	154
Figura 49	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento	156
Figura 50	Media e intervalo de confianza al 95% del número de consultas, pruebas e ingresos durante el seguimiento	157
Figura 51	Pruebas, exploraciones e ingresos por paciente y año de seguimiento	158
Figura 52	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	159
Figura 53	Pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	160
Figura 54	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	162
Figura 55	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de	163

	esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa, por año de seguimiento	
Figura 56	Eventos de nueva aparición durante el seguimiento	164
Figura 57	Probabilidad de supervivencia global tras el diagnóstico de cáncer de esófago (Supervivencia global)	168
Figura 58	Probabilidad de supervivencia según el año de diagnóstico (Supervivencia global)	169
Figura 59	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según el sexo	171
Figura 60	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según la edad	172
Figura 61	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo	174
Figura 62	Score de Charlson ajustado por edad según mortalidad global	176
Figura 63	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según pérdida de peso al diagnóstico	178
Figura 64	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según localización tumoral	180
Figura 65	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según diagnóstico de anatomía patológica	182
Figura 66	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según clasificación TNM	183
Figura 67	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según realización de cirugía	185
Figura 68	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según intención quirúrgica	186
Figura 69	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según administración de quimioterapia	187
Figura 70	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según administración de radioterapia	189
Figura 71	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico	191
Figura 72	Evolución de los pacientes con cáncer de esófago tras el diagnóstico	195
Figura 73	Comparativa del análisis de la mortalidad específica mediante metodología de Kaplan-Meier y Análisis de riesgos competitivos	196
Figura 74	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el año de diagnóstico	197
Figura 75	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el sexo	199
Figura 76	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según la edad	201
Figura 77	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el IMC categorizado	203
Figura 78	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según tabaquismo y alcoholismo	204
Figura 79	Score de Charlson ajustado por edad según mortalidad específica por el tumor	206

Figura 80	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según Score de Charlson	207
Figura 81	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según pérdida de peso al diagnóstico	208
Figura 82	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según vómitos al diagnóstico	209
Figura 83	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según localización del tumor	211
Figura 84	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según diagnóstico de anatomía patológica	213
Figura 85	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según clasificación TNM	214
Figura 86	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según realización de cirugía	216
Figura 87	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según administración de quimioterapia	218
Figura 88	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según administración de radioterapia	219
Figura 89	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico	222
Figura 90	Probabilidad de recidiva con cáncer de esófago tras el diagnóstico en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa (Análisis de riesgos competitivos)	226
Figura 91	Probabilidad de recidiva tumoral según el año de diagnóstico (Análisis de riesgos competitivos)	227
Figura 92	Probabilidad de recidiva tumoral según el sexo (Análisis de riesgos competitivos)	228
Figura 93	Probabilidad de recidiva tumoral según la edad	229
Figura 94	Probabilidad de recidiva tumoral según el IMC	231
Figura 95	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de reflujo gastroesofágico	232
Figura 96	Probabilidad de recidiva tumoral según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo	233
Figura 97	Probabilidad de recidiva tumoral según el Score de Charlson ajustado por edad	235
Figura 98	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de disfagia al diagnóstico	236
Figura 99	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de pérdida de peso al diagnóstico	237
Figura 100	Probabilidad de recidiva tumoral según diagnóstico de anatomía patológica	238
Figura 101	Probabilidad de recidiva tumoral según clasificación TNM	239
Figura 102	Probabilidad de recidiva tumoral según manejo terapéutico	240
Figura 103	Probabilidad de recidiva tumoral según número de consultas hospitalarias	253
Figura 104	Probabilidad de recidiva tumoral según número de endoscopias	254
Figura 105	Probabilidad de recidiva tumoral según número de radiografías de tórax	255

Figura 106	Probabilidad de recidiva tumoral según número de TACs	256
Figura 107	Probabilidad de recidiva tumoral según número de ingresos	257

Índice de Tablas

Tabla 1	Factores de riesgo de los tumores malignos esofágicos	57
Tabla 2	Estadíaaje TNM para el cáncer de esófago	72
Tabla 3	Estadíaaje para el Carcinoma de Células Escamosas	73
Tabla 4	Estadíaaje para el Adenocarcinoma	74
Tabla 5	Tasas crudas de incidencia por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003-2008	117
Tabla 6	Tasas de incidencia estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003 - 2008	118
Tabla 7	Tasas de incidencia crudas y estandarizadas por edad. Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	120
Tabla 8	Tasas crudas de mortalidad por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012	127
Tabla 9	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012	129
Tabla 10	Tasas de mortalidad crudas y estandarizadas por edad. Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008	131
Tabla 11	Modelo de regresión joinpoint para analizar la tendencia de mortalidad específica por cáncer de esófago	132
Tabla 12	Distribución de cáncer de esófago según año de diagnóstico	133
Tabla 13	Características sociodemográficas	134
Tabla 14	Municipio de residencia de los pacientes según sea con o sin consta	136
Tabla 15	Distribución del municipio de residencia de los pacientes	137
Tabla 16	Características antropométricas	138
Tabla 17	Concordancia entre variable Obesidad según Hª Clínica y según IMC	139
Tabla 18	Distribución de los antecedentes personales de los pacientes	139
Tabla 19	Índice de comorbilidad de Charlson e Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	142
Tabla 20	Distribución de las patologías del Índice de comorbilidad de Charlson	143
Tabla 21	Síntomas y/o signos presentes en el diagnóstico	144
Tabla 22	Localización tumoral y diagnóstico de Anatomía Patológica	146
Tabla 23	Características tumorales al momento del diagnóstico	147
Tabla 24	Estadíaaje tumoral TNM al momento del diagnóstico	149
Tabla 25	Estadíaaje tumoral TNM codificado e infiltración de vísceras vecinas	150
Tabla 26	Características del manejo terapéutico quirúrgico	151
Tabla 27	Características del manejo terapéutico quirúrgico según el diagnóstico de anatomía patológica	152
Tabla 28	Características del manejo terapéutico quirúrgico según estadíaaje tumoral	152
Tabla 29	Características del manejo terapéutico no quirúrgico	153

Tabla 30	Características del manejo terapéutico. Estudio de la asociación de tratamientos	154
Tabla 31	Características del manejo terapéutico según diagnóstico de anatomía patológica	155
Tabla 32	Características del manejo terapéutico según estadiaje tumoral	155
Tabla 33	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento	156
Tabla 34	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento por paciente	157
Tabla 35	Pruebas, exploraciones e ingresos por paciente y año de seguimiento	158
Tabla 36	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	160
Tabla 37	Pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	161
Tabla 38	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	162
Tabla 39	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa, por año de seguimiento	163
Tabla 40	Recidivas tumorales locales y su manejo terapéutico	164
Tabla 41	Metástasis de nueva aparición y su manejo terapéutico	165
Tabla 42	Neoplasias de nueva aparición y su manejo terapéutico	166
Tabla 43	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Resumen de las principales fechas postdiagnóstico (Método de Kaplan-Meier)	167
Tabla 44	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago según el año de diagnóstico (Método Kaplan Meier)	170
Tabla 45	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según el sexo	170
Tabla 46	Edad de los pacientes según mortalidad global	171
Tabla 47	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según la edad	172
Tabla 48	IMC de los pacientes según mortalidad global	173
Tabla 49	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según el IMC	173
Tabla 50	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según antecedentes personales	175
Tabla 51	Score de Charlson según mortalidad global	176
Tabla 52	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según Score de Charlson	177
Tabla 53	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según síntomas al diagnóstico	179
Tabla 54	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según localización tumoral	181

Tabla 55	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según diagnóstico de anatomía patológica	182
Tabla 56	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según clasificación TNM	184
Tabla 57	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según manejo quirúrgico	186
Tabla 58	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según administración de quimioterapia	188
Tabla 59	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según administración de radioterapia	189
Tabla 60	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico I	190
Tabla 61	Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico II	191
Tabla 62	Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox I	192
Tabla 63	Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox II	192
Tabla 64	Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox III	193
Tabla 65	Análisis multivariado de supervivencia. Modelo final de Regresión de Cox	194
Tabla 66	Evolución de los pacientes con cáncer de esófago tras el diagnóstico	195
Tabla 67	Probabilidad de fallecer de los pacientes mediante Análisis de riesgos competitivos y metodología de Kaplan-Meier	196
Tabla 68	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el año de diagnóstico (Análisis de riesgos competitivos)	198
Tabla 69	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el sexo	199
Tabla 70	Mortalidad específica por cáncer de esófago. Análisis según la edad	200
Tabla 71	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según la edad	201
Tabla 72	Mortalidad específica por cáncer de esófago. Análisis según el IMC	202
Tabla 73	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el IMC categorizado	203
Tabla 74	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según antecedentes personales	205
Tabla 75	Mortalidad específica por cáncer de esófago. Análisis según el Score de Charlson	206
Tabla 76	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según Score de Charlson	207
Tabla 77	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según características clínicas	210
Tabla 78	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según localización del tumor	212
Tabla 79	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según diagnóstico de anatomía patológica	213
Tabla 80	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según clasificación TNM	215
Tabla 81	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico quirúrgico	217

Tabla 82	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según administración de quimioterapia	218
Tabla 83	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según administración de radioterapia	220
Tabla 84	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico I	221
Tabla 85	Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según manejo terapéutico II	222
Tabla 86	Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos I	223
Tabla 87	Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos II	223
Tabla 88	Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos III	224
Tabla 89	Análisis multivariado de supervivencia. Modelo final según análisis de riesgos competitivos	225
Tabla 90	Probabilidad de recidiva en pacientes con cáncer de esófago tras el diagnóstico en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa	226
Tabla 91	Probabilidad de recidiva tumoral según el año de diagnóstico (Análisis de riesgos competitivos)	227
Tabla 92	Probabilidad de recidiva tumoral según el sexo (Análisis de riesgos competitivos)	228
Tabla 93	Recidiva tumoral. Análisis según la edad	229
Tabla 94	Probabilidad de recidiva tumoral según la edad	230
Tabla 95	Recidiva tumoral. Análisis según el IMC	231
Tabla 96	Probabilidad de recidiva tumoral según el IMC	232
Tabla 97	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de reflujo gastroesofágico	233
Tabla 98	Probabilidad de recidiva tumoral según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo	234
Tabla 99	Recidiva tumoral. Análisis según el Score de Charlson	234
Tabla 100	Probabilidad de recidiva tumoral según el Score de Charlson ajustado por edad	235
Tabla 101	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de disfagia al diagnóstico	236
Tabla 102	Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de pérdida de peso al diagnóstico	237
Tabla 103	Probabilidad de recidiva tumoral según diagnóstico de anatomía patológica	238
Tabla 104	Probabilidad de recidiva tumoral según clasificación TNM	239
Tabla 105	Probabilidad de recidiva tumoral según manejo terapéutico	240
Tabla 106	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento	242
Tabla 107	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento, y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	243
Tabla 108	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha	244

	de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	
Tabla 109	Análisis multivariado de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	245
Tabla 110	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento	246
Tabla 111	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento, y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	247
Tabla 112	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	248
Tabla 113	Análisis multivariado de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	249
Tabla 114	Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	250
Tabla 115	Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa	251
Tabla 116	Correlación entre el número de consultas, endoscopias, radiografías de tórax y TACs realizados por paciente y año de seguimiento hasta el diagnóstico de la recidiva y el tiempo hasta el diagnóstico de la recidiva en pacientes sometidos a cirugía curativa.	252
Tabla 117	Probabilidad de recidiva tumoral según número de consultas hospitalarias	253
Tabla 118	Probabilidad de recidiva tumoral según número de endoscopias	254
Tabla 119	Probabilidad de recidiva tumoral según número de radiografías de tórax	255
Tabla 120	Probabilidad de recidiva tumoral según número de TACs	256
Tabla 121	Probabilidad de recidiva tumoral según número de ingresos	257
Tabla 122	Supervivencia del cáncer de esófago en distintos estudios	267
Tabla 123	Factores asociados a la supervivencia del cáncer de esófago en distintos estudios	270
Tabla 124	Recurrencia de cáncer de esófago en distintos estudios	273

1. Introducción

1.1. Epidemiología del cáncer de esófago

El cáncer sigue siendo un grave problema de salud pública. A nivel mundial se detectaron un total de 12,7 millones de nuevos cánceres en el año 2008. Según un estudio publicado recientemente los cambios demográficos previstos a nivel mundial supondrán que la incidencia global de cáncer en hombres y mujeres aumente hasta los 20,3 millones en el año 2030, con un incremento neto de alrededor del 60% (1).

Según datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en el año 2000 el cáncer representó la tercera causa de muerte en todo el mundo por detrás de las enfermedades infecciosas y parasitarias y las enfermedades cardiovasculares. En el año 2011 pasó ya a representar la segunda causa de muerte a nivel mundial, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares (2).

La OMS tomando como punto de partida las causas de muerte del año 2011, basándose en gran medida en las proyecciones de desarrollo económico y social y usando las relaciones observadas históricamente entre estas y las tasas de mortalidad por causas específicas, estimó las causas de mortalidad para los años 2015 y 2030. El cáncer, según estas estimaciones, será la segunda causa de muerte a nivel mundial suponiendo un 15,2% del total en el año 2015 y un 18,0% en el año 2030, superada en ambos años por las enfermedades cardiovasculares (3).

En el año 2004 se inicia en Galicia la creación del Registro Gallego de Tumores (REGAT), como herramienta de seguimiento y control de la evolución y características del tratamiento del cáncer en la población gallega, para así disponer de datos fuente de información no sólo para la investigación epidemiológica sobre los agentes determinantes del cáncer, sino también para la planificación y evaluación de los servicios sanitarios de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En febrero del año 2008 comienza a funcionar en el Complejo Hospitalario de Ourense como centro piloto, con la colaboración del Servicio de Medicina Preventiva y la participación de los servicios de Oncología, Anatomía Patológica, Documentación Clínica, Hematología e Informática, implantándose en Junio del año 2010 el programa en el mismo complejo de forma pionera en España (4, 5).

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más común de todo el mundo, con 481.645 nuevos casos (3,8% del total) estimados en 2008 (6). Es de dos a cuatro veces más común en hombres que en mujeres (6-8). La edad habitual de presentación es entre los 55 y los 70 años, siendo infrecuentes los casos en personas por debajo de los 40 años. Más del 80% de los casos ocurren en países en desarrollo.

1.1.1. Incidencia del cáncer de esófago

Las tasas de incidencia de cáncer de esófago a nivel internacional varían. A nivel global pueden encontrarse variaciones de hasta 20 puntos en las tasas de incidencia estandarizadas por edad según la población mundial (ASR(W)); así encontramos en Mongolia cifras de 18,7 por 100.000 frente a los 0,79 por 100.000 en Grecia.

En los hombres pueden encontrarse diferencias de hasta 25 puntos dependiendo del área estudiada (ASR(W) de 22,9 por 100.000 en China comparado con 1,3 por 100.000 en Arabia Saudí) y de cerca de 20 puntos en mujeres (ASR(W) de 13,4 por 100.000 en Tayikistán comparado con 0,4 en Bulgaria) (6, 9).

En la Unión Europea (EU-27), en el año 2008, se estimaron un total de 33.013 nuevos casos (ASR(W) 3,5 por 100.000), 24.697 en hombres (ASR(W) 5,9 por 100.000) y 8.316 en mujeres (ASR(W) 1,4 por 100.000). Las tasas más altas de incidencia se presentan en Reino Unido (ASR(W) 6,4 por 100.000) e Irlanda (ASR(W) 5,9 por 100.000), mientras que las más bajas fueron las de Chipre (ASR(W) 0,5 por 100.000) y Grecia (ASR(W) 0,8 por 100.000) (6, 10).

España se encuentra, respecto al resto de Europa, en un término medio de incidencia con 2.118 casos en el año 2008 (ASR(W) 2,8 por 100.000), siendo la incidencia más elevada en hombres con 1.798 casos (ASR(W) 5,2 por 100.000) frente a los 320 casos en mujeres (ASR(W) 0,7 por 100.000). Dentro de España su incidencia es más alta en las comunidades autónomas del norte (País Vasco, Asturias, Navarra...) (11).

1.1.2. Mortalidad del cáncer de esófago

A nivel mundial el cáncer de esófago supone la sexta causa de muerte por cáncer con 406.533 muertes en el año 2008 (5,4% del total), siendo las cifras más elevadas en hombres (67,9% del total).

Las tasas de mortalidad más altas se encuentran para ambos sexos en el este y sur de África (ASR(W) 22,6 en la República de Sudáfrica en hombres y ASR(W) 12,8 en Malawi en mujeres), y en el este de Asia (ASR(W) 19,9 en hombres y 13,4 en mujeres en Mongolia), y las tasas más bajas se encuentran en Europa (Grecia ASR(W) 1,3 en hombres y 0,2 en mujeres) y Norte América (EE.UU. ASR(W) 4,9 en hombres y 1,0 en mujeres) (12).

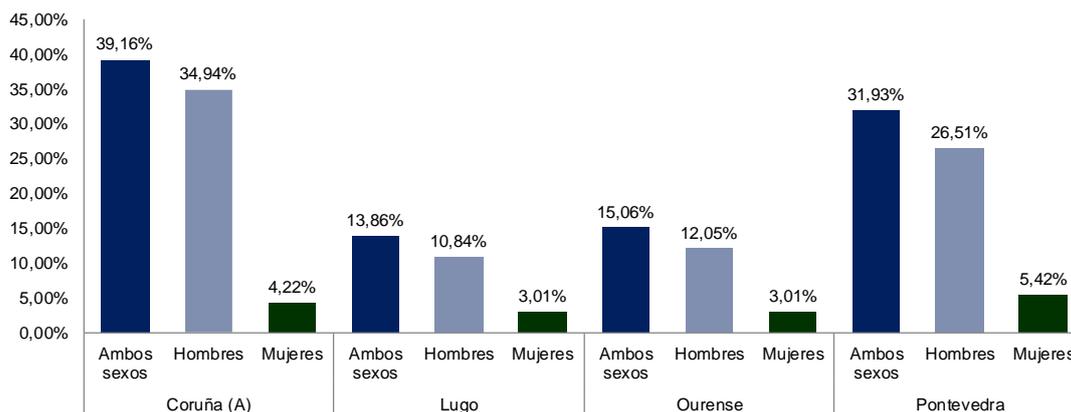
En la Unión Europea, en el año 2008, la tasa global de mortalidad estandarizada por edad fue de 2,9 por 100.000 habitantes, con 28.758 pacientes fallecidos, siendo estas cifras superiores en hombres con 21.551 casos (ASR(W) 5,0 por 100.000) frente a los 7.207 en mujeres (ASR(W) 1,1 por 100.000). En ambos sexos las tasas más elevadas se encontraron en Reino Unido (ASR(W) 8,6 en hombres vs. 3,1 en mujeres) e Irlanda (ASR(W) 8,4 en hombres vs. 2,7 en mujeres) y las más bajas en Grecia (ASR(W) 1,3 en hombres vs. 0,2 en mujeres) y Chipre (ASR(W) 0,9 en hombres vs. 0,0 en mujeres) (6, 10).

España se sitúa a nivel europeo en un término medio con un total de 1.872 fallecidos en el año 2008 (ASR(W) 2,3 por 100.000). La mortalidad fue más elevada en hombres con 1.606 casos (ASR(W) 4,4 por 100.000) frente a los 266 casos en mujeres (ASR(W) 0,5 por 100.000).

En la comunidad autónoma de Galicia del total de 29.629 defunciones ocurridas en el año 2008, un total de 166 (0,56%) fueron debidas a tumores malignos de esófago, de ellas el 84,34% ocurrieron en hombres (13).

Dentro de Galicia destaca la provincia de A Coruña con un 39,16% de las defunciones del total de la comunidad (34,94% en hombres y 4,22% en mujeres) (Figura 1).

Figura 1: Distribución de defunciones debidas a tumores malignos del esófago. Galicia año 2008



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2008

1.1.3. Supervivencia del cáncer de esófago

La supervivencia relativa para el cáncer de esófago según el estudio EUROCORE-4 (European Cancer Registry) (14) para pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 es del 35,7% (IC95% 33,0 – 38,6) en España y 35,8% (IC95% 35,0 - 36,5) en Europa al año, y del 9,7% (IC95% 7,9 – 11,9) en España y 11,1% (IC95% 10,5 – 11,6) en Europa a los 5 años.

En función de la etapa tumoral, la tasa de supervivencia relativa a 5 años, según datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) basados en pacientes diagnosticados con cáncer de esófago entre 2001 y 2007 (7), es de un 37% cuando el tumor está localizado solamente en el esófago, de un 18% cuando el tumor se ha propagado a ganglios o tejidos cercanos y de un 3% cuando existen metástasis a distancia.

Las tasas de supervivencia para el cáncer de esófago no separan a los carcinomas de células escamosas (CCE) de los adenocarcinomas (AC), aunque usualmente se cree que, en general, los AC tienen un pronóstico ligeramente mejor.

En un estudio publicado en Suecia (15) en el año 2009, realizado sobre 580 pacientes con AC, CCE y AC del cardias, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de un 12% (IC95% 10 – 15%). En un estudio más reciente (16) realizado en 200 pacientes diagnosticados o tratados de cáncer de esófago o de la unión esofagogástrica entre enero del año 2003 y diciembre del año 2007 en el País Vasco, se observó una supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años del 48%, 25% y 21% respectivamente.

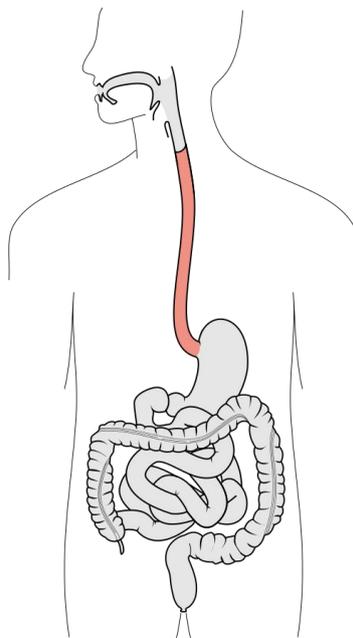
1.2. Anatomía, Fisiología e Histopatología

Dentro de los tumores del tracto digestivo, el esófago es una de las localizaciones más comunes, por detrás de los tumores colorectales, de estómago e hígado (6).

1.2.1. Anatomía

En los adultos, el esófago está formado por un tubo muscular que usualmente mide sobre 30-35 cm de longitud y alrededor de 2-3 cm de ancho en su sección más pequeña. Se extiende desde la sexta o séptima vértebra cervical hasta la undécima vértebra torácica (17, 18). A través del mismo pasan los alimentos desde la faringe al estómago. La palabra esófago es derivada del latín oesophagus que deriva de la palabra griega oisophagos (οισοφάγος) literalmente "entrar por alimentos" (Figura 2).

Figura 2: Esquema del tracto digestivo con el esófago resaltado



Fuente: Scheme of digestive tract, with esophagus marked. Autor: Olek Remesz.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tractus_intestinalis_esophagus.svg

La distancia existente desde los dientes incisivos hasta la entrada del estómago es de alrededor de 40 cm.

El esófago está irrigado por diferentes arterias según la porción que recorre:

- En el cuello, está irrigado por arterias esofágicas superiores, ramas de la arteria tiroidea inferior que procede de la subclavia.
- En el tórax, por las arterias esofágicas medias, por arterias bronquiales y las intercostales, que son ramas directas de la aorta.
- En el abdomen, por las arterias esofágicas inferiores procedentes de la diafragmática inferior izquierda y de la arteria gástrica izquierda.

1.2.2. Fisiología

La función esofágica es el transporte del bolo alimenticio desde la boca al estómago e impedir el reflujo del jugo gástrico (Figura 3).

El esófago en reposo se comporta como un tubo de presión negativa, cerrado en sus dos extremos por zonas de alta presión. Se distinguen así dos esfínteres: el esfínter esofágico superior (que separa el esófago de la faringe) y el esfínter esofágico inferior (que lo separa del estómago). El transporte del bolo alimenticio se lleva a cabo mediante las ondas peristálticas, entre ambos esfínteres esofágicos.

En general, la deglución puede dividirse en: una fase voluntaria, que inicia el proceso de deglución; una fase faríngea involuntaria, que consiste en el paso de los alimentos hacia el esófago a través de la faringe y una fase esofágica, también involuntaria, que ejecuta el paso de los alimentos desde la faringe al estómago.

Los mecanismos de la fase faríngea de la deglución comprenden: cierre de la tráquea, apertura del esófago y una onda peristáltica rápida originada en la faringe que empuja el bolo alimenticio hacia la parte superior del esófago. Todo este proceso dura menos de 2 segundos.

La función primordial del esófago consiste en conducir con rapidez los alimentos desde la faringe hasta el estómago, por lo que sus movimientos están organizados específicamente para cumplir esta función.

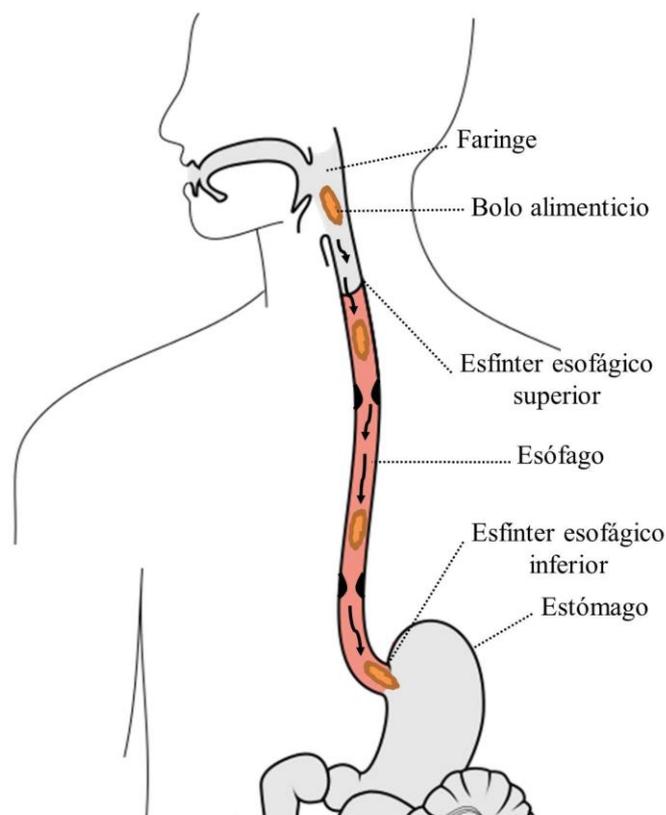
El esófago suele desarrollar dos tipos de movimientos peristálticos: primarios y secundarios. El peristaltismo primario es una simple continuación de la onda peristáltica

que se inicia en la faringe y que se propaga hacia el esófago durante la fase faríngea de la deglución. Esta onda recorre el tramo de la faringe hasta el estómago en 8 a 10 segundos.

Si la onda peristáltica primaria no logra mover hasta el estómago la totalidad del alimento que ha penetrado en el esófago, se producirán ondas de peristaltismo secundario debidas a la distensión de las paredes esofágicas provocada por los alimentos retenidos. Estas ondas persisten hasta que se completa el vaciamiento del órgano.

Existen unas ondas peristálticas terciarias no propulsivas y que aparecen sobre todo en edades avanzadas y en pacientes con trastornos motores esofágicos (19).

Figura 3: Esquema de la deglución



Fuente: Elaboración propia. Modificado de “Scheme of digestive tract, with esophagus marked”. Autor: Olek Remesz.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tractus_intestinalis_esophagus.svg

1.2.3. Histopatología

1.2.3.1. Histología del esófago

La pared del esófago consta de varias capas (Figura 4):

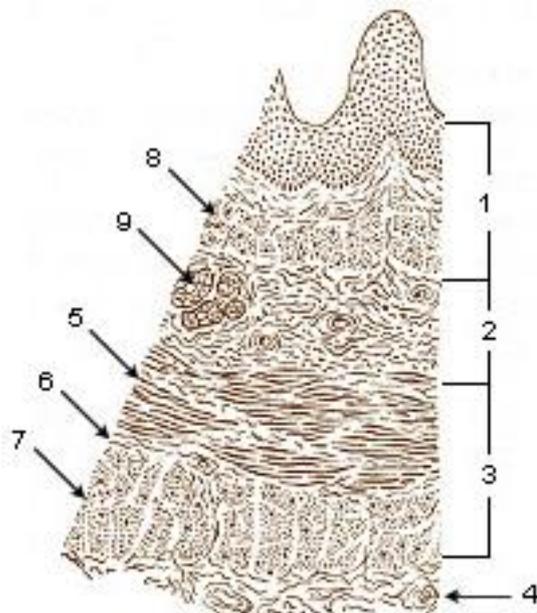
La mucosa: forma pliegues longitudinales característicos y posee un epitelio estratificado plano no queratinizado cuyas células más superficiales contienen mucho glucógeno. A veces en la capa celular más superficial o en las dos capas más superficiales se encuentran indicios de queratinización. En el estrato basal del epitelio puede haber células endocrinas y melanocitos. También aparecen células de Langerhans aisladas. En la lámina propia, que contiene una gran cantidad de fibras elásticas, en el extremo distal del esófago suelen encontrarse glándulas productoras de moco que son análogas de las glándulas del primer segmento del estómago, el cardias. La muscular de la mucosa llama la atención por su grosor y posee células musculares lisas de curso predominantemente longitudinal; estas células forman una red densa de haces musculares entre los que también hay fibras elásticas.

La submucosa: contiene muchos vasos sanguíneos. Hay un plexo venoso de importancia funcional que conduce la sangre hacia el corazón a través de la vena cava superior y establece anastomosis con las venas gástricas. Las glándulas submucosas en general se encuentran al comienzo y al final del esófago y producen sobretodo moco, pero también proteínas como la lisozima. El moco secretado por éstas en la parte superior del esófago evita la excoiación de la mucosa por los alimentos recién llegados, mientras que las glándulas cercanas a la unión esofagogástrica protegen a la pared del esófago frente a la digestión por los jugos gástricos ácidos que a menudo refluyen desde el estómago hacia la porción inferior del esófago.

La muscular externa: en los 5 cm superiores del esófago la muscular externa está compuesta por músculo estriado esquelético al ser la primera parte de la deglución un acto voluntario. Luego sigue una zona de coexistencia de músculo esquelético y músculo liso en la que el músculo liso predomina. La mitad inferior del esófago sólo contiene músculo liso. Se encuentra una abundancia relativa de haces de fibras musculares de curso oblicuo, de modo que la división en músculo circular y longitudinal puede ser poco clara.

La adventicia: capa más externa situada por fuera de la muscular externa formada por tejido conectivo.

Figura 4: Estructura histológica del esófago



1. Mucosa
2. Submucosa
3. Muscular externa
4. Adventicia
5. Músculo estriado
6. Músculo estriado y liso
7. Músculo liso
8. Lámina muscular de la mucosa
9. Glándulas esofágicas

Fuente: National Cancer Institute. SEER Training Modules.

<http://training.seer.cancer.gov/ugi/anatomy/layers.html>

Los esfínteres esofágicos superior e inferior son estructuras que apenas pueden delimitarse en el examen macroscópico. Desde el punto de vista anatómico microscópico tienen una organización complicada y su neurofisiología está regulada en una forma compleja. El esfínter superior está compuesto por músculo estriado con la participación funcional de fibras elásticas. Se encuentra cerrado en forma tónica y se abre en forma refleja durante el acto de la deglución. El esfínter inferior, también cerrado en forma tónica, está compuesto por músculo liso y se encuentra innervado por fibras nerviosas parasimpáticas tanto estimuladoras como inhibitorias e impide el reflujo y la regurgitación (20, 21).

1.2.3.2. Lesiones precancerosas

El esófago de Barrett se ha considerado como lesión premaligna vinculándose con un incremento de por lo menos 20 veces el riesgo de surgimiento de AC (22-27).

El término esófago o síndrome de Barrett recibe el nombre del Dr. Norman Barrett (1903–1979), cirujano británico nacido en Australia quien describió el trastorno en 1957.

Se trata de un cambio anormal de las células, una metaplasia, del epitelio escamoso del esófago distal por un epitelio columnar con estructuras glandulares (Figura 5, Figura 6).

Figura 5: Mecanismo de producción del esófago de Barrett



Fuente: Imagen modificada de “Aspirina y enfermedad de Barrett”.

<http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/asprina-y-enfermedad-de-barrett>

Figura 6: Imagen endoscópica del esófago de Barrett



Fuente: Endoscopic image of Barrett's esophagus. Autor: Samir.

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Barretts_esophagus.jpg

Existe un amplio acuerdo de que el esófago de Barrett es un proceso patológico adquirido en cuya realización desempeña un papel fundamental la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) junto con otros factores etiológicos menos importantes (22, 23, 25, 28-32).

La GERD se caracteriza por la presencia de síntomas crónicos y/o daño en la mucosa del esófago a causa de un reflujo anormal del contenido del estómago hacia el esófago. La pirosis y la regurgitación son síntomas típicos de la GERD y un poco menos frecuentes son la disfagia y el dolor torácico.

La metaplasia de Barrett puede evolucionar hacia el AC a través de etapas intermedias de displasia leve o grave. Se acepta internacionalmente que cuanto más largo sea el segmento esofágico con epitelio de Barrett mayor es el riesgo de progresión a AC. Se ha establecido un límite en 3 cm., de tal manera que si el segmento con epitelio de Barrett es mayor se reconoce como un segmento largo y por lo tanto con más riesgo de malignización (33, 34).

Como consecuencia de este riesgo, las áreas en que existe epitelio de Barrett y en especial cualquier región incluida con irregularidad de la mucosa deben sujetarse a biopsia de forma amplia. Se ha calculado que la tasa de aparición de cáncer es de 0.5% por año, aunque las imprecisiones en cuanto a definición y extensión de la metaplasia de Barrett necesarias para establecer el diagnóstico, contribuyen a la variabilidad y la inconsistencia de la valoración de este riesgo. El grupo que muestra el riesgo más alto lo conforman los varones obesos de raza blanca en el sexto decenio de la vida (35-39). Sin embargo, a pesar de la práctica común, la utilidad de la detección endoscópica y los programas de vigilancia que pretenden controlar el riesgo del AC no se han establecido (25, 40).

Un estudio publicado recientemente concluye que el screening en varones de 50 años con síntomas de GERD mediante una nueva técnica denominada "Cytosponge" es coste-efectivo y reduciría la mortalidad por AC esofágico comparado con aquellos pacientes a los que no se les realiza el screening (41, 42).

También debe señalarse que no se cuenta con evidencia importante que confirme que el tratamiento antisecretor agudo o la intervención quirúrgica antirreflujo induzcan la regresión del esófago de Barrett o prevengan el AC.

Si bien el tratamiento del esófago de Barrett sigue siendo controversial, el dato de displasia en el epitelio de Barrett, en particular grave, obliga a la intervención adicional (43). En la displasia de etapa avanzada, además de la tasa elevada de

progresión a AC, también hay una prevalencia alta de cáncer concomitante que no se reconoce (44). Se han recomendado tanto esofagectomía, como vigilancia endoscópica intensiva y ablación de la mucosa (34, 40). Hoy día, la mayor parte de los expertos recomienda la esofagectomía como tratamiento de la displasia de alto grado en un paciente saludable en otros sentidos y con riesgo quirúrgico mínimo. Sin embargo, la esofagectomía muestra una mortalidad que varía entre 3 y 10%, así como morbilidad sustancial. Esta situación, a la par de la evidencia creciente de la eficacia del tratamiento endoscópico con instrumentos especiales para ablación mediante radiofrecuencia, conduce a muchos a elegir esta última opción como alternativa de preferencia (45, 46).

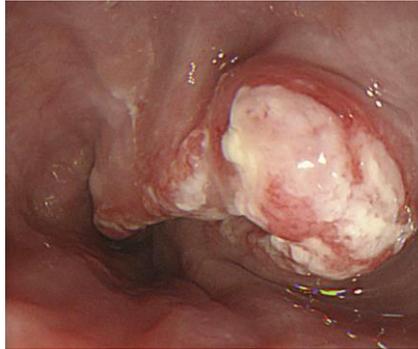
1.2.3.3. Patología tumoral

El cáncer de esófago se origina en la capa más interna (la mucosa) y crece hacia fuera (a través de la submucosa y la capa muscular).

Debido a que dos tipos de células pueden cubrir el esófago, existen dos tipos principales de cáncer de esófago: el Carcinoma de Células Escamosas (CCE) y el Adenocarcinoma (AC).

El CCE se origina en las células que normalmente cubren el esófago, las células escamosas, y puede ocurrir en cualquier lugar a lo largo del esófago (Figura 7). Hace años, el CCE era el tipo más común de cáncer de esófago en los Estados Unidos. Con el paso del tiempo esto ha cambiado y, en la actualidad, estos cánceres constituyen menos de la mitad de los cánceres esofágicos en este país aumentando la incidencia de los AC (47).

Figura 7: Carcinoma de Células Escamosas en esófago

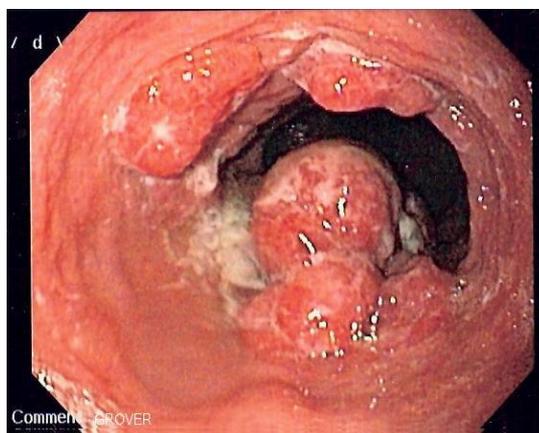


Fuente: A Late-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus in a 51-Year-Old Male with a Known History of Flushing and Alcohol Drinking. Autor: Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, Li TK, Yokoyama A.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Journal_pmed_1000050_g003_esophageal_cancer.png?uselang=es

El AC, que ocurre principalmente en la parte inferior del esófago, se origina en las células glandulares, que normalmente no forman parte del revestimiento interno del esófago (Figura 8). Antes de que se pueda desarrollar un AC, las células glandulares tienen que reemplazar un área de las células escamosas, como en el caso del esófago de Barrett (23-25), que aumenta las probabilidades de padecer cáncer de esófago (26, 48).

Figura 8: Adenocarcinoma esofágico de la unión esofagogástrica



Fuente: Endoscopic image of patient with esophageal adenocarcinoma seen at gastro-esophageal junction. Autor: Samir. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Esophageal_adenoca.jpg

En los últimos años la incidencia del AC del tercio distal del esófago y de la unión esofagogástrica se ha incrementado de forma paralela a la GERD, especialmente en personas con alto índice de masa corporal (49).

En Galicia, el cáncer de esófago más frecuente es el CCE, según datos aportados por el Conjunto Mínimo Básico de Datos de altas hospitalarias del Sergas, en el período 2000 a 2004 los CCE superan a los AC en una relación de 8 a 1 (50).

Tanto el AC como el CCE se presentan con clínica similar excepto que el AC surge mucho más frecuentemente en el esófago distal. La obstrucción del esófago por el tumor produce disfagia progresiva para sólidos a menudo acompañada con pérdida de peso. Esto frecuentemente ocurre cuando el diámetro esofágico es menor de 13 mm, lo que indica enfermedad avanzada. La pérdida de peso es debida a la disfagia con consecuentes cambios en la dieta y la anorexia relacionada con el tumor. Suele aparecer también dolor retroesternal o una sensación de ardor o quemazón (pirosis). Regurgitación de saliva o alimentos contaminados por las secreciones gástricas también pueden ocurrir en pacientes con enfermedad avanzada. La ronquera puede ocurrir si el nervio laríngeo recurrente es invadido.

La pérdida crónica de sangre gastrointestinal de cáncer de esófago es común y puede llevar a anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, los pacientes rara vez notan melenas, hematemesis o sangre en la comida regurgitada. Del mismo modo, la presencia de hemorragia gastrointestinal superior aguda es rara y es debida a que el tumor erosiona dentro de la aorta y de las arterias pulmonares y bronquiales.

Las fístulas traqueoesofágicas son una complicación tardía del cáncer de esófago, presentando tos persistente o neumonías frecuentes. Esta complicación conlleva una esperanza de vida que suele ser inferior a cuatro semanas.

1.3. Factores de riesgo

Distintos factores han sido aceptados a nivel mundial como factores de riesgo para el cáncer de esófago en función del tipo histopatológico detectado tal y como se muestra en la Tabla 1 y se describen a continuación.

Tabla 1: Factores de riesgo de los tumores malignos esofágicos

Carcinoma de células escamosas (CCE)	Adenocarcinoma (AC)
<ul style="list-style-type: none"> • Factores demográficos y socioeconómicos <ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino • Raza negra o asiática • Nivel socioeconómico bajo • Tabaquismo y alcoholismo • Factores dietéticos <ul style="list-style-type: none"> • Alimentos con compuestos N-nitrosos • Mascar nuez de areca junto a la hoja de betel • Ingesta de bebidas y alimentos a altas temperaturas • Baja ingesta de frutas y verduras • Enfermedad esofágica basal <ul style="list-style-type: none"> • Acalasia • Lesión esofágica cáustica • Gastrectomía previa • Gastritis atrófica • Virus del papiloma humano • Tilosis • Uso de Bifosfonatos orales • Historia de cáncer del tracto aéreo-digestivo superior • Deficiente higiene oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Factores demográficos y socioeconómicos <ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino • Raza caucásica • Enfermedad por reflujo gastroesofágico • Tabaquismo • Obesidad • Polimorfismos del factor de crecimiento epidérmico • Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> • Incremento de la exposición esofágica al ácido (Sd. Zollinger-Ellison) • Uso de fármacos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior • Colectomía • Alimentos con compuestos N-nitrosos

Fuente: elaboración propia

1.3.1. Factores de riesgo Carcinoma Células Escamosas

Las diferencias encontradas a nivel mundial en las tasas de CCE esofágico han proporcionado información acerca de los factores de riesgo asociados con esta enfermedad.

1.3.1.1. Factores demográficos y socioeconómicos

El CCE esofágico es de 2 a 3 veces más común en hombres (51-56), así como en población de raza negra (51, 56, 57).

Un nivel socioeconómico bajo se ha visto asociado con CCE esofágico en diversos estudios a nivel mundial (57-62).

1.3.1.2. Tabaquismo y alcoholismo

En los Estados Unidos, Europa Occidental y otras regiones del mundo, el hábito de fumar cigarrillos y el consumo de alcohol son riesgos importantes para el CCE esofágico (63-66). El consumo de cigarrillos está también convirtiéndose en un factor de riesgo mayor en Asia, ya que el tabaquismo está ganando popularidad (52, 61, 67, 68).

Un incremento en el riesgo de CCE esofágico se ha asociado con el hábito de fumar puros y pipa, aunque la magnitud del riesgo encontrada sea menor que con los cigarrillos (69-71).

El tipo y la cantidad de bebidas alcohólicas consumidas pueden afectar al riesgo de CCE esofágico. El consumo de bebidas como el aguardiente puede tener un riesgo más elevado que el vino o la cerveza; sin embargo, la cantidad acumulada de alcohol más que el tipo es probablemente más importante (64, 72).

1.3.1.3. Factores dietéticos

En Asia han sido descubiertas varias asociaciones dietéticas con el CCE esofágico. Alimentos que contienen compuestos N-nitroso (sustancias con gran potencial mutagénico y carcinogénico que pueden ser generados durante el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica) se han visto implicados (53, 73, 74). Ciertos tipos de vegetales en vinagre y otros alimentos consumidos en zonas endémicas de alto riesgo

son ricos en compuestos N-nitroso (75).

Mascar nuez de areca envueltas en hoja de betel, hábito muy extendido en algunas regiones de Asia, se ha visto también implicado en el desarrollo del CCE (67), por la producción de fibrosis de la submucosa oral debida a la liberación del alto nivel de cobre presente en la nuez de areca (76, 77).

La ingesta de bebidas y comidas a altas temperaturas puede incrementar el riesgo de cáncer de esófago mediante el daño térmico causado en la mucosa esofágica (53, 78-80).

Otros factores dietéticos se han visto asociados con el riesgo de cáncer de esófago, aunque la mayoría de los estudios provienen de áreas con una alta frecuencia de CCE, entre ellos cabe destacar que la ingesta de frutas y verduras puede reducir significativamente el riesgo de CCE (81-83).

1.3.1.4. Enfermedad esofágica basal

La presencia de enfermedades esofágicas específicas basales, como la acalasia y las lesiones cáusticas, incrementan el riesgo de CCE esofágico.

La acalasia es un trastorno de la motilidad del esófago caracterizada por pérdida de motilidad en el esófago distal e incapacidad para relajarse del esfínter esofágico inferior al deglutir, esto puede derivar en la retención y fermentación de la comida en el esófago, lo que conlleva un aumento de la inflamación, hiperplasia del epitelio, displasia y finalmente, en algunos pacientes, CCE esofágico (53, 84, 85).

Las lesiones cáusticas del esófago, producidas tanto por ácidos (ej. Ácido clorhídrico) como por álcalis (ej. Lejía), son precursoras del 1-4% de los CCE esofágicos, siendo el pronóstico en estos casos mejor debido a que estos pacientes suelen ser más jóvenes, presentan la sintomatología obstructiva de forma más temprana debido a que el esófago ya está previamente estrechado y la estenosis está rodeada de tejido cicatricial con lo que se impide una diseminación temprana (86, 87).

1.3.1.5. Gastrectomía previa

Los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía previa pueden presentar un riesgo elevado de CCE esofágico debido a que es común la presencia de

reflujo duodenogastroesofágico. Este reflujo se cree que tiene efectos carcinógenos sobre el esófago (88-90).

1.3.1.6. Gastritis atrófica

La gastritis atrófica, inflamación de la pared interna del estómago asociada con la pérdida de las glándulas presentes en el epitelio, y otras condiciones que causan atrofia gástrica están asociadas con un riesgo de dos a tres veces mayor de presentar CCE esofágico (91, 92). Debido a que las glándulas gástricas desaparecen, la secreción del ácido se reduce, lo que resulta en una proliferación de las bacterias en el estómago que pueden aumentar la producción de carcinógenos como las nitrosaminas y el acetaldehído lo que explicaría la asociación entre la atrofia gástrica y las neoplasias esofágicas.

1.3.1.7. Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) (particularmente los serotipos 16 y 18) es causa necesaria para el cáncer cervical y juega un papel importante en la etiología del cáncer de vulva, ano, pene y cavidad orofaríngea. Sin embargo, la evidencia de asociación entre el VPH y el CCE esofágico no es concluyente.

Dos enfoques principales han sido empleados para investigar el posible papel del VPH en el cáncer esofágico: la búsqueda de ADN de VPH en tumores usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la comparación entre casos y controles de la presencia de anticuerpos anti-VPH. Mientras varios estudios no han encontrado evidencia de VPH en los tumores esofágicos (93, 94), otros sí la han detectado (95, 96).

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), en vista de la falta de consistencia de los resultados, concluyó que la evidencia epidemiológica de una asociación entre el VPH y el cáncer de esófago es inadecuada (97).

1.3.1.8. Tilosis

La tilosis es una enfermedad hereditaria y muy poco frecuente que causa un crecimiento excesivo de la piel de la palma de las manos y las plantas de los pies. El

tipo hereditario de modo autosómico dominante, denominado síndrome de Howel-Evans, se ha asociado a una alta tasa de CCE esofágico (98-100).

1.3.1.9. Uso de bifosfonatos orales

El uso de bifosfonatos orales, comúnmente empleados para tratamientos como la osteoporosis, se ha visto asociado con efectos adversos en el tracto gastrointestinal alto tales como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y dispepsia. Estos efectos adversos se deben a la irritación de la mucosa del tracto gastrointestinal superior causada por los bifosfonatos. Múltiples estudios han intentado demostrar la asociación entre el uso de los bifosfonatos orales y el riesgo de cáncer de esófago, aunque la evidencia continúa siendo débil (101-104).

1.3.1.10. Historia de cáncer del tracto aéreo-digestivo superior

Distintos estudios han descrito una asociación entre la presencia actual o pasada de CCE de la cabeza y cuello (ej. Cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe), de pulmón o el esófago con CCE esofágico sincrónico o metacrónico(105-108). Esto probablemente refleja la presencia de factores de riesgo similares como el tabaquismo o el alcoholismo, aunque en los últimos años la presencia del VPH se ha visto también asociada (105).

1.3.1.11. Deficiente higiene oral

Diferentes estudios han demostrado la hipótesis de que una deficiente higiene oral con cambios en la flora microbiana, así como la pérdida dental, incluso después de ajustar por múltiples posibles factores confusores como el consumo de tabaco y alcohol, puede ser un riesgo potencial para el CCE esofágico (109-111). En un reciente estudio realizado en Kashmir, en el norte de la India, se encontró una asociación inversa entre la higiene dental y el riesgo de CCE esofágico, viéndose que lavarse los dientes al menos una vez al día presenta una Odds Ratio (OR) de 0,44 respecto a no lavárselos nunca (109).

1.3.2. Factores de riesgo Adenocarcinoma

La incidencia de AC se ha incrementado rápidamente en los Estados Unidos y la mayoría de los países occidentales durante las últimas décadas (112-115). En la población masculina de raza blanca de los Estados Unidos, la incidencia de este tumor está aumentando más rápidamente que la de cualquier otro, iniciándose este aumento a mediados de la década de 1970 (112, 113). Algunos informes recientes han sugerido que el aumento de la incidencia puede haber tocado techo en la última década (47, 116), pero una actualización completa con patrones globales de AC, incluyendo el año 2008, reveló que el aumento continúa a un ritmo aparentemente similar (113), y la más reciente actualización de su incidencia en los Estados Unidos, incluyendo el año 2009, concluyó un aumento continuo (112). Por otra parte, el aumento también se ha visto en cohortes más recientes, lo que sugiere que la incidencia de AC seguirá aumentando, aunque más lentamente, en las próximas décadas (115).

Algunas razones para el rápido aumento de su incidencia, como se detallan a continuación, incluyen el aumento de la prevalencia de reflujo gastroesofágico y la obesidad, combinado con la disminución de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*.

1.3.2.1. Factores demográficos y socioeconómicos

La incidencia de AC esofágico es de 6 a 10 veces superior en hombres que en mujeres (8, 55, 117). Los factores responsables de esta disparidad no han sido claramente definidos, aunque se cree que no están exclusivamente asociados con cambios en los factores de riesgo conocidos (118).

Recientes estudios sugieren que distintos factores hormonales juegan un papel importante en las diferencias de sexo encontradas en la incidencia de AC esofágico. Un reciente estudio publicado con datos del SEER de los años 1973 a 2008, llevado a cabo para evaluar la hipótesis de que la exposición a estrógenos podría explicar la disparidad de sexo en el AC esofágico, determinó que la incidencia de AC esofágico en hombres es superior, siendo la tasa hombre-mujer mayor en el grupo de edad de 50-54 años. Se observó que esta diferencia disminuye en edades superiores donde las tasas de incidencia ajustadas por edad en mujeres postmenopáusicas mayores de 80 años

aumentan de forma continuada a diferencia de las de los hombres de la misma edad. Los autores concluyen que las mujeres durante los años reproductivos y principios de los años post-menopáusicos están, de alguna manera, protegidas y presentan menos probabilidades de desarrollar cáncer de esófago hasta edades posteriores donde la exposición prolongada a bajos niveles de estrógeno aumentan el riesgo de AC (117).

La incidencia del AC esofágico varía considerablemente según la raza y el grupo étnico, así es hasta cinco veces más común en los hombres blancos en comparación con los hombres negros (tasas de 3,7 vs 0,8 respectivamente), y dos veces más común en los blancos no-hispanos en comparación con los hispanos (tasas de 5,0 vs 2,8 respectivamente) dentro de los Estados Unidos (56, 57, 119). Resultados similares fueron también encontrados en estudios europeos (57).

1.3.2.2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La mayoría de los AC de esófago se originan en una región de metaplasia de Barrett debida a la GERD (23-26, 48). Un reciente metaanálisis concluye que los síntomas semanales de reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de AC de esófago en hasta cinco veces (OR 4,92; IC95% 3,9-6,22), mientras que los síntomas diarios aumentan el riesgo en siete veces (OR 7,4; IC95% 4,94-11,1) (120). El riesgo aumentado de desarrollar AC esofágico persiste incluso después de realizar cirugía antireflujo (121).

1.3.2.3. Tabaquismo y alcoholismo

Fumar aumenta el riesgo de AC, especialmente en pacientes con esófago de Barrett (122, 123). Se determinó que el riesgo de padecer AC de esófago era casi dos veces superior en fumadores (OR 1,96; IC95% 1,64-2,34), según el análisis de 10 estudios poblacionales de casos y controles y dos estudios de cohortes del Consorcio Internacional de Esófago de Barrett y Adenocarcinoma de Esófago (122).

Existe una asociación directa del riesgo de AC esofágico tanto con el número de cigarrillos/día como con la duración del hábito tabáquico (124), también se ha visto que, en comparación con los fumadores actuales, una larga interrupción del hábito tabáquico

se asocia con un descenso en el riesgo de padecer AC esofágico, aunque no al nivel de los no fumadores (122).

El consumo de alcohol es un claro factor de riesgo para el CCE esofágico, como previamente se ha comentado, pero la asociación con el AC esofágico aún no está clara. Recientes estudios han concluido que no existe asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de AC esofágico, incluso en los niveles más altos de consumo (125, 126).

1.3.2.4. Obesidad

La obesidad se ha relacionado con el AC esofágico (30, 127, 128). Un reciente metaanálisis, basado en 22 estudios, identificó un riesgo de AC esofágico de 1,87 (IC95% 1,61-2,17) para Índice de Masa Corporal (IMC) entre 25 y 30 kg/m², para IMC ≥ 30 kg/m² un riesgo de 2,73 (IC95% 2,16-3,46) y un riesgo de 1,13 (IC95% 1,11-1,16) por cada 5 kg/m² de aumento en el IMC (129).

El perímetro abdominal (más que el IMC) parece ser un predictor de enfermedad más fuerte, varios estudios han concluido que el aumento del diámetro abdominal conlleva un riesgo de AC esofágico más de 2 veces superior (130).

1.3.2.5. Polimorfismos del factor de crecimiento epidérmico (EGF)

El EGF tiene un importante papel en la proliferación y restitución epitelial, mediante mecanismos involucrados en la defensa del epitelio esofágico frente al ácido, manteniendo la integridad del epitelio y permitiendo una rápida reparación tras sufrir un daño de la mucosa.

Una disminución de la expresión genética de EGF, que conlleva una reducción en la protección de la mucosa, aumenta el riesgo de desarrollo de AC esofágico(131), particularmente en pacientes con esófago de Barret (132).

1.3.2.6. Infección por Helicobacter Pylori

El Helicobacter Pylori (bacteria gram-negativa que coloniza el estómago humano), y especialmente el gen *cagA* (que codifica para una de las proteínas de

virulencia mayoritarias en *H. pylori*) se han visto asociados de forma inversa con el riesgo de AC esofágico.

Recientes estudios han determinado que existe una relación inversa entre la presencia de *H. pylori* y el AC esofágico, que esta relación está presente en regiones geográficas muy dispersas y que el efecto parece estar esencialmente relacionado con cepas *cagA*⁺ (133-136). Esta relación se vio que era independiente de distintos modificadores genéticos y ambientales (137).

1.3.2.7. Incremento de la exposición esofágica al ácido (Sd. Zollinger-Ellison)

Los pacientes con estados de hipersecreción de ácido (como el síndrome de Zollinger-Ellison (138)) u otras enfermedades que están asociadas con el reflujo gastroesofágico (como la miotomía quirúrgica, la dilatación con balón del esfínter esofágico inferior o la esclerodermia (139)), pueden estar en mayor riesgo de AC esofágico.

1.3.2.8. Uso de fármacos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior

La asociación del reflujo crónico con el desarrollo de AC esofágico sugiere que los fármacos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, como los antagonistas del calcio, benzodiazepinas y medicaciones contra el asma, pueden ser un factor de riesgo para el esófago de Barret y posiblemente para el AC (140). Sin embargo, la evidencia de esta asociación sigue siendo débil (141, 142).

1.3.2.9. Colectectomía

Un mayor riesgo de exposición esofágica a la bilis tras una colectectomía puede conducir a un aumento del riesgo de AC esofágico (143, 144). Un estudio de cohortes realizado en Suecia entre el año 1965 y el 2008 determinó un riesgo de AC esofágico tras la colectectomía de 1,29 (IC95% 1,08-1,53), viéndose que el riesgo aumentaba al aumentar los años tras la cirugía (143).

1.3.2.10. Alimentos con compuestos N-nitrosos

Como se señaló anteriormente, la exposición a compuestos nitrosos derivados de la dieta se ha relacionado con la carcinogénesis. Las principales fuentes dietéticas de estos compuestos son los embutidos, pescado y verduras en vinagre, y productos alimenticios secados usando métodos de fuego directo (145, 146). Los mecanismos por los cuales esto puede ocurrir no están aún bien definidos.

Los datos epidemiológicos sugieren que la aspirina y otros antiinflamatorios, que inhiben la ciclooxigenasa, podrían proteger contra el desarrollo de cáncer de esófago, especialmente en el esófago de Barrett (141, 147, 148), aunque por el momento no está demostrado su uso como agentes quimiopreventivos (149, 150).

1.4. Diagnóstico

El cáncer de esófago en etapas tempranas generalmente es asintomático. La mayoría de los pacientes, por lo tanto, se encuentran en etapas avanzadas cuando el diagnóstico se realiza, siendo la disfagia el síntoma más común. La disfagia asociada con el cáncer de esófago clásicamente se ha descrito como disfagia persistente que progresa de sólidos a líquidos, sin embargo, cualquier paciente con disfagia por encima de los 40 años de edad debe aumentar la sospecha de cáncer de esófago.

Para el diagnóstico del cáncer de esófago se ha empleado durante mucho tiempo como principal prueba de imagen el esofagograma con contraste baritado (Figura 9), pero su papel ha sido desplazado por la endoscopia digestiva alta (esofagoscopia) (151).

Figura 9: Esofagograma con contraste baritado

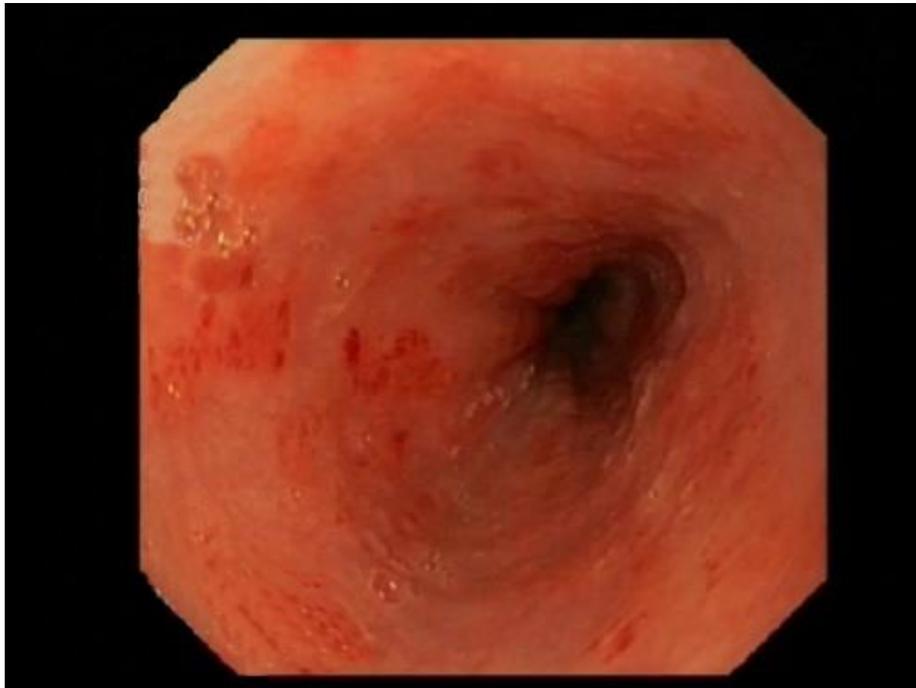


Fuente: Normaler Schluckakt in der Barium-Breischluck-Untersuchung. Autor: Hellerhoff.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Normaler_Schluck-22.jpg

La esofagoscopia ha sido complementada por la ultrasonografía o ecografía con punción-aspiración con aguja fina para toma de biopsias, convirtiéndose las dos en el método principal para el diagnóstico de estos tumores (Figura 10). La endoscopia puede proporcionar una descripción visual completa de las características del tumor incluyendo la longitud, la ubicación en relación a la unión esofagogástrica y una descripción de cualquier posible extensión en el cardias gástrico. La presencia, longitud y localización de cualquier área de metaplasia en el esófago debería también ser descubierta. La biopsia debe ser obtenida al mismo tiempo que se realiza la endoscopia; la toma de varias biopsias aumentará la precisión diagnóstica del estudio. La biopsia de las áreas necróticas o fibróticas debe ser evitada.

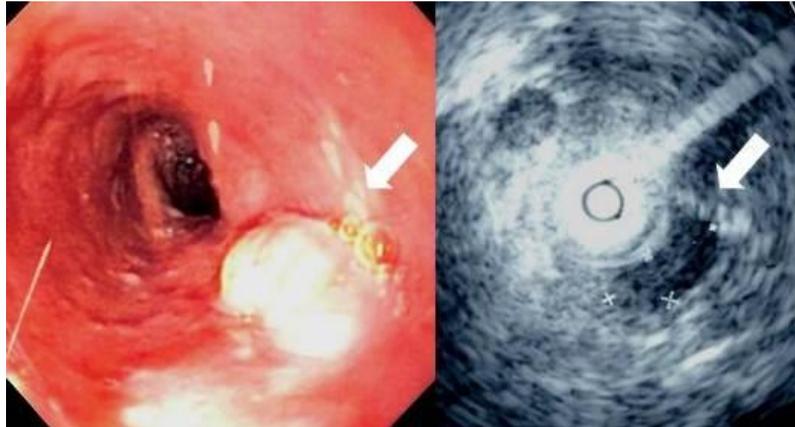
Figura 10: Endoscopia tercio superior y medio esofágicos. Esofagitis inespecífica



Fuente: Fuente propia

La citología con cepillo puede ser útil en los casos de estenosis donde las biopsias convencionales pueden ser difíciles de obtener. En situaciones donde la biopsia o el cepillado estándar no conllevan un diagnóstico si existe alta sospecha, la ultrasonografía endoscópica debe ser considerada (Figura 11). Toda aquella lesión que no sea la lesión primaria, pero que también sea sospechosa de malignidad debe ser biopsiada (152).

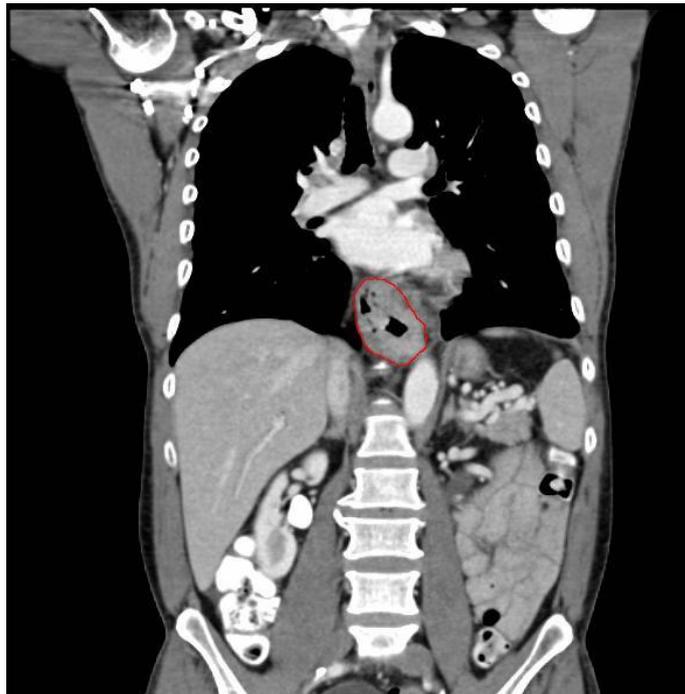
Figura 11: Endoscopia e imagen endoscópica mediante ultrasonidos de tumor submucoso en el esófago medio



Fuente: Endoscopy and radial endoscopic ultrasound images of submucosal tumour in mid-esophagus. Autor: Samir. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Mid_esophageal_mass.jpg

Otras pruebas complementarias usadas de rutina en el diagnóstico de estos tumores son las tomografías computerizadas (TC) tanto de tórax como de abdomen, que se suelen utilizar para asegurar el estadio correcto del tumor previo al tratamiento (Figura 12).

Figura 12: Cáncer de esófago, TC con contraste, imagen coronal



Fuente: Esophageal cancer, CT scan with contrast, coronal image. Autor: Tdvorak. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tumor_Esophagus2.jpg

Para aquellos casos en que existan dudas razonables y no se hayan podido estadiar completamente por TC o por endoscopia con ecografía, se utiliza la tomografía por emisión de positrones (PET) (153) (Figura 13).

Figura 13: Adenocarcinoma distal en esófago. Imagen combinada de PET y TC



Fuente: Adenocarcinoma distal in esophagus. Autor: HildeErling.
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Combined_PET_CT_image.jpg

Actualmente, ninguna organización profesional en los Estados Unidos recomienda realizar pruebas de detección para el cáncer de esófago en el público general (154, 155). Sin embargo, a las personas que tienen un alto riesgo de cáncer de esófago, como aquellas con esófago de Barrett, a menudo se les brinda un seguimiento minucioso para identificar cánceres en etapa temprana y precánceres.

1.5. Estadiaje

Como se señaló anteriormente, el pronóstico del cáncer de esófago se asocia fuertemente con su estadiaje. Un estadiaje clínico preciso es fundamental para estimar el pronóstico y la selección de una estrategia de tratamiento adecuada.

Poca duda existe que el CCE y el AC esofágicos representan dos enfermedades diferentes con patogénesis, epidemiología y resultados propios. En reconocimiento de estas diferencias, el sistema de estadificación más reciente, American Joint Committee on Cancer Staging Manual 7th del año 2010, proporciona grupos de estadificación separados (con definiciones similares para el tumor (T), la extensión ganglionar (N) y las metástasis (M)) para el CCE y el AC esofágicos y de la unión esofagogástrica (156, 157).

Los tumores cuyo epicentro se sitúe dentro de 5 cm desde la unión esofagogástrica y se extienda hacia el esófago se incluyen dentro de esta clasificación, mientras que los tumores con un epicentro dentro de 5 cm desde la unión esofagogástrica pero sin extensión hacia el esófago se clasifican como tumor gástrico.

Las características establecidas según esta clasificación se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2: Estadía TNM para el cáncer de esófago

Tumor primario (T)
<ul style="list-style-type: none"> • TX: no puede evaluarse • T0: no evidencia de tumor primario • Tis: alto grado de displasia • T1: invade lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa <ul style="list-style-type: none"> • T1a: invade lámina propia o muscular de la mucosa • T1b: invade submucosa • T2: invade muscular propia • T3: invade túnica adventicia • T4: invade estructuras adyacentes <ul style="list-style-type: none"> • T4a: cáncer resecable invade pleura, pericardio o diafragma • T4b: cáncer no resecable invade aorta, vértebras, tráquea, etc
Extensión ganglionar regional (N)
<ul style="list-style-type: none"> • NX: no puede evaluarse • N0: no hay ganglios • N1: 1 o 2 ganglios • N2: 3 a 6 ganglios • N3: ≥ 7 ganglios
Metástasis a distancia (M)
<ul style="list-style-type: none"> • M0: no metástasis a distancia • M1: metástasis a distancia
Grado de diferenciación histológica (G)
<ul style="list-style-type: none"> • GX: no puede evaluarse • G1: bien diferenciado • G2: moderadamente diferenciado • G3: pobremente diferenciado • G4: indiferenciado
Localización tumoral basada en el borde proximal del tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Cervical: <20 cm desde los incisivos (Localización Superior) • Torácica superior: 20 a <25 cm desde los incisivos (Localización Superior) • Torácica media: 25 a <30 cm desde los incisivos (Localización Media) • Torácica baja: 30 a <40 cm desde los incisivos (Localización Baja) • Esófago distal / Unión esofagogástrica: 40 a 45 cm desde los incisivos (Localización Baja)

Fuente: 7ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual

Una vez asignadas las categorías T, N, M y G esta información se combina para asignar un estadio general de 0, I, II, III o IV. Algunos estadios se subdividen en A, B o C. Los estadios identifican los cánceres que tienen un pronóstico similar. Los pacientes con estadios más bajos tienden a tener mejor pronóstico.

La agrupación por estadios, como ya se comentó anteriormente, es distinta entre los CCE y los AC. En las Tablas 3 y 4 se describen los estadios para ambos tipos de tumores.

Tabla 3: Estadiaje para el Carcinoma de Células Escamosas

Estadio	T	N	M	G	Localización
0	is	0	0	1	Cualquiera
IA	1	0	0	1	Cualquiera
IB	1	0	0	2-3	Cualquiera
	2-3	0	0	1	Baja
IIA	2-3	0	0	1	Superior, media
	2-3	0	0	2-3	Baja
IIB	2-3	0	0	2-3	Superior, media
	1-2	1	0	Cualquiera	Cualquiera
IIIA	1-2	2	0	Cualquiera	Cualquiera
	3	1	0	Cualquiera	Cualquiera
IIIB	4 ^a	0	0	Cualquiera	Cualquiera
	3	2	0	Cualquiera	Cualquiera
IIIC	4 ^a	1-2	0	Cualquiera	Cualquiera
	4b	Cualquiera	0	Cualquiera	Cualquiera
IV	Cualquiera	N3	0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	Cualquiera	1	Cualquiera	Cualquiera

Fuente: 7^a edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual

Tabla 4: Estadiaje para el Adenocarcinoma

Estadio	T	N	M	G
0	is	0	0	1
IA	1	0	0	1-2
IB	1	0	0	3
	2	0	0	1-2
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Cualquiera
	1-2	1	0	Cualquiera
IIIA	1-2	2	0	Cualquiera
	3	1	0	Cualquiera
IIIB	4a	0	0	Cualquiera
	3	2	0	Cualquiera
IIIC	4a	1-2	0	Cualquiera
	4b	Cualquiera	0	Cualquiera
IV	Cualquiera	3	0	Cualquiera
	Cualquiera	Cualquiera	1	Cualquiera

Fuente: 7ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual

1.6. Tratamiento

Uno de los grandes problemas del cáncer de esófago de cara a su correcto manejo y tratamiento es que en gran parte de los pacientes el tumor es irresecable o ha metastatizado a distancia en el momento del diagnóstico. Podemos encontrar tratamientos basados en cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinaciones entre ellas. Distintas opciones han sido estudiadas (158-162), en función del tipo de tumor, del grado de displasia y del estadiaje tumoral.

1.6.1. 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 (153, 158).

El abordaje quirúrgico depende de las características del tumor, de su localización y de la experiencia del equipo quirúrgico. El abordaje puede ser básicamente transtorácico o transhiatal.

La esofagectomía vía transtorácica supone una laparotomía y una toracotomía del lado derecho, esto conlleva una anastomosis en el tórax superior (técnica de Ivor-Lewis) o en el cuello (técnica de los tres campos, cuello, tórax, abdomen, o de McKeown). El abordaje transtorácico permite una visualización mejor del tumor facilitando así una disección completa tanto del órgano como del tejido adyacente y los ganglios linfáticos.

La esofagectomía vía transhiatal evita la toracotomía pero no la laparotomía y la anastomosis que se realiza en el cuello. Esta técnica presenta como principal ventaja su menor agresividad y menor compromiso cardiorrespiratorio (163, 164).

Para la realización de la anastomosis se puede usar tanto el estómago como el colon. 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

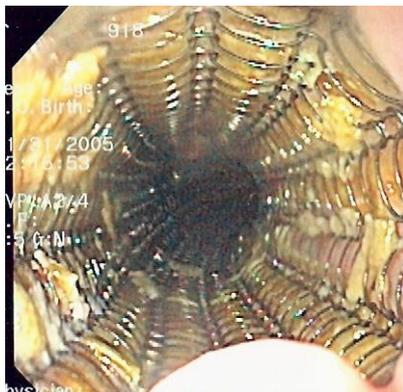
cuenta que esta técnica implica tres anastomosis en el tracto digestivo, lo que conlleva una mayor morbilidad.

En los últimos años se han realizado resecciones más radicales que son las conocidas como esofagectomías en bloque (En-Bloc) y que consisten 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. Esta técnica muestra una tendencia hacia la mejoría de la supervivencia de los pacientes en comparación con la técnica transhiatal (165).

Es importante también realizar una correcta linfadenectomía, 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). Algunos autores refieren que la realización de una completa linfadenectomía (nivel cervical, torácico y abdominal) podría alargar la supervivencia de los pacientes (166).

En aquellos pacientes que no sean capaces de tragar lo suficientemente bien como para mantener una correcta nutrición durante la terapia de inducción, la dilatación esofágica (Figura 14), o la colocación de un tubo de yeyunostomía de alimentación son preferibles a la realización de una gastrostomía, dado que puede comprometer la integridad del conducto gástrico para la reconstrucción posterior a la cirugía (167).

Figura 14: Imagen endoscópica de stent metálico autoexpandible en esófago



Fuente: Endoscopic image of self-expanding metallic stent in esophagus. Autor: Samir.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:SEMS_endo.jpg

1.6.2. Quimioterapia

Dependiendo del tipo y de la etapa del cáncer de esófago, la quimioterapia se puede administrar:

- Como parte del tratamiento principal junto con radioterapia (RT)
- Antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del cáncer y facilitar la operación (tratamiento neoadyuvante)
- Después de que el cáncer se haya removido mediante la cirugía para tratar de destruir cualquier área de células tumorales remanente (tratamiento adyuvante)
- Para ayudar a controlar los síntomas, como el dolor o la dificultad de tragar cuando no existe tratamiento curativo (tratamiento paliativo)

La quimioterapia (QT) utilizada como monoterapia parece tener una respuesta positiva en el 50% de los tumores esofágicos, aunque la supervivencia a 5 años no se ha visto que mejore sólo con QT. A menudo se administra junto con RT (quimiorradiación o quimiorradioterapia).

Los quimioterápicos más empleados son el cisplatino y otros derivados del platino como el oxaliplatino o el carboplatino, y el 5-fluorouracilo que suelen ir juntos en la mayoría de los regímenes de QT.

Otros quimioterápicos útiles pueden ser antibióticos como la bleomicina o la mitomicina-C, antraciclinas como la epirubicina, derivados de alcaloides de la vinca, derivados de la podofilotoxina, y de reciente incorporación taxanos como el paclitaxel o docetaxel, anticuerpos monoclonales como el bevacizumab y cetuximab, y finalmente el grupo de los tecanos como el irinotecan.

Estos fármacos se suelen usar combinados al menos de dos en dos. La adición de una tercera droga redundante en una mayor toxicidad con una leve mejoría de los resultados (167).

Los regímenes comúnmente empleados son (168):

- Cisplatino y fluorouracilo (5-FU) (a menudo combinados con radiación)

- ECF: Epirubicina, cisplatino y 5-FU (especialmente en tumores de la unión esofagogástrica)
- DCF: Docetaxel, cisplatino y 5-FU
- Cisplatino con capecitabina

1.6.3. Radioterapia

La RT a menudo se combina con otros tipos de tratamiento como la QT, la cirugía o ambas en el tratamiento del cáncer de esófago. La radiación se puede emplear (169):

- Como parte del tratamiento primario junto con la QT
- Antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del cáncer y facilitar la operación (tratamiento neoadyuvante)
- Después de que el cáncer se haya removido mediante la cirugía para tratar de destruir cualquier área de células tumorales remanente (tratamiento adyuvante)
- Para aliviar los síntomas del cáncer de esófago avanzado, como el dolor o la dificultad de tragar o el sangrado cuando no existe tratamiento curativo (tratamiento paliativo)

Existen dos tipos de RT, la RT de rayos externos y la RT interna (braquiterapia).

La RT de rayos externos enfoca la radiación en el cáncer desde una fuente externa al cuerpo. Éste es el tipo de RT que se emplea con más frecuencia cuando el intento es tratar de curar el cáncer de esófago.

En la RT interna (braquiterapia) se coloca material radiactivo muy cerca del cáncer a través de un endoscopio. La radiación se desplaza solo a una corta distancia de manera que alcanza el tumor y tiene poco efecto sobre los tejidos sanos adyacentes. Luego, la fuente de radiación se remueve después de un corto período de tiempo. Puede administrarse de dos maneras: en dosis altas, donde el material radiactivo permanece unos minutos en el área afectada o en dosis bajas, donde se coloca una dosis más baja de radiación cerca del tumor por períodos de tiempo más prolongados (1 o 2 días).

La braquiterapia se usa con más frecuencia en cánceres de esófago avanzados para reducir el tamaño de los tumores a fin de que el paciente pueda tragar más

fácilmente. Esta técnica no se puede usar para tratar un área que sea muy grande, por lo que se usa como una manera de aliviar síntomas (170).

Las dosis comúnmente empleadas son (167):

- Terapia neoadyuvante: 41.4-50.4 Gy (1.8-2 Gy/día)
- Terapia adyuvante: 45-50.4 Gy (1.8-2 Gy/día)
- Terapia definitiva: 50-50.4 Gy (1.8-2 Gy/día)

1.6.4. Quimioradioterapia

En los pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa, las tasas de supervivencia a los 5 años son por lo general entre 25% y 39%. En un intento por mejorar el pronóstico se ha incorporado el tratamiento multimodal en las últimas décadas. La quimioradioterapia neoadyuvante (pre cirugía) ha demostrado ser superior en comparación con la aplicación únicamente de cirugía con una ganancia del 12-15% lo que la ha convertido en un procedimiento ampliamente desarrollado (171-173). Las directrices actuales recomiendan, para la quimioradiación neoadyuvante (167):

- Paclitaxel con carboplatino + dosis de radiación de 41,4-50,4 Gy
- Cisplatino con 5-FU + dosis de radiación de 41,4-50,4 Gy
- Oxaliplatino con 5-FU + dosis de radiación de 41,4-50,4 Gy
- Cisplatino con capecitabina + dosis de radiación de 41,4-50,4 Gy
- Oxaliplatino con capecitabina + dosis de radiación de 41,4-50,4 Gy

En pacientes que no son candidatos a cirugía curativa, debido a la estrecha relación del tumor con estructuras vitales (la aorta, la tráquea...) o debido a características de morbilidad intrínseca de los pacientes o que no desean someterse a una cirugía, la quimioradiación definitiva ha de ser considerada como una opción alternativa. Las directrices actuales para la quimioradiación definitiva recomiendan:

- Cisplatino con 5-FU + dosis de radiación de 50-50,4 Gy
- Oxaliplatino con 5-FU + dosis de radiación de 50-50,4 Gy
- Cisplatino con capecitabina + dosis de radiación de 50-50,4 Gy
- Oxaliplatino con capecitabina + dosis de radiación de 50-50,4 Gy

- Paclitaxel con carboplatino + dosis de radiación de 50-50,4 Gy

En el caso de la quimioradioterapia adyuvante (post cirugía) las recomendaciones son:

- Quimiorradiación basada en la fluoropirimidina, con 5-FU (bolus) y leucovorina + dosis de radiación de 45-50,4 Gy

1.6.5. Terapias dirigidas

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 (174, 175).

En el cáncer de esófago se han descrito una serie de factores reguladores de la apoptosis (p53, bax, bcl-2), del crecimiento (receptor para el factor de crecimiento epidérmico), de la angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular) y de la inflamación (ciclooxigenasa-2 o COX-2) (176, 177).

El gen p53, que codifica una proteína supresora de tumores, y sus mutaciones además de como marcador tumoral se ha usado por su capacidad de predecir respuestas al tratamiento en este tipo de tumores (177, 178).

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, también llamada HER pertenece a la familia de receptores epidérmicos de la tirosín quinasa y media en las señales de crecimiento y supervivencia. El aumento de la expresión de este receptor se ha asociado con la enfermedad avanzada, metástasis tumorales y mal pronóstico (179).

El gen HER2-neu forma parte de la familia de receptores del factor de crecimiento. El estudio ToGA (180) (Trastuzumab for Gastric Cancer) evaluó la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en tumores, gástricos y de la unión esofagogástrica, positivos para el receptor HER2-neu en combinación con cisplatino y fluoropirimidina. Este estudio estableció el uso de este tratamiento para pacientes con

tumores gástricos y de la unión esofagogástrica avanzados o metastásicos positivos para HER2-neu.

El factor de crecimiento del endotelio vascular puede afectar específicamente al endotelio celular vascular e inducir la división y proliferación de las células endoteliales. Su presencia se asocia también con tumores bien diferenciados, estadios avanzados, alta incidencia de metástasis tras resección quirúrgica y mal pronóstico (181).

El último gran grupo de las terapias dirigidas lo constituyen los inhibidores de la COX-2, enzima que media en los procesos de inflamación, y que se ha relacionado con la carcinogénesis en el esófago de Barret (182, 183). De hecho el uso continuo a bajas dosis de la aspirina o de otros antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, se ha asociado con tasas más bajas de cáncer esofágico (148, 184).

1.6.6. Tratamiento endoscópico

La resección endoscópica de la mucosa (EMR) y procedimientos endoscópicos de ablación como la crioblación, ablación por radiofrecuencia y terapias fotodinámicas son empleados como terapias alternativas a la cirugía para el tratamiento de pacientes con displasias de alto grado y esófago de Barrett (167, 185).

Las indicaciones para una EMR terapéutica para el cáncer de esófago incluyen displasia de alto grado o carcinoma in situ (Tis), lesiones de la mucosa bien o moderadamente diferenciadas (T1a) sin evidencia de invasión linfática o metástasis en nódulos linfáticos. La esofagectomía para los tumores Tis o T1a debería ser reservada para aquellos casos donde la EMR no concluya con éxito. Todos los nódulos linfáticos afectados deberán ser resecados. Antes de la EMR deberá realizarse un correcto estadiaje mediante ecografía endoscópica.

El alivio de la disfagia puede conseguirse mediante ablación endoscópica tumoral por: láser, terapia fotodinámica y crioterapia, o mediante la inserción guiada por endoscopia y radiografía de stents plásticos o de metal (186). La paliación de otros síntomas como la anorexia o la malnutrición puede conseguirse mediante la colocación, guiada por endoscopia y radiografía, de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía (187).

1.7. Seguimiento

A pesar del reconocimiento de que un seguimiento regular juega un papel clave en el cuidado continuo de pacientes con cáncer, existe poco consenso a la hora de definir los protocolos de seguimiento para el cáncer de esófago (188).

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha publicado recientemente una guía para cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica (167) donde, en pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa, recomienda:

- La realización de una historia clínica completa con examen físico cada 3-6 meses durante 1 o 2 años, posteriormente cada 6-12 meses durante 3 a 5 años y anualmente después de eso
- Si existe indicación clínica deberán realizarse una analítica sanguínea completa, endoscopia gastrointestinal superior con biopsia y los estudios de imagen necesarios
- Los pacientes con tumores Tis o T1a que fueron sometidos a EMR deberán realizar seguimiento endoscópico cada 3 meses durante el primer año y posteriormente de forma anual
- La realización de pruebas de evaluación del gen HER2-neu deberán ser realizadas en caso de encontrarse enfermedad metastásica al diagnóstico
- La evaluación y asesoramiento nutricional del paciente deberá ser un punto importante del seguimiento

Por su parte, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en su guía de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de esófago del año 2013 (153) concluye que, excepto para aquellos pacientes que podrían ser candidatos a una cirugía de rescate tras una resección endoscópica o quimiorradioterapia definitiva fallidas, no existe evidencia de que un seguimiento periódico después de la terapia inicial pueda tener un impacto en el resultado final. Las visitas médicas durante el seguimiento del paciente deben concentrarse en los síntomas, la nutrición y el apoyo psicosocial.

Otras guías, como la publicada en el año 2011 por la Asociación de Cirujanos del tracto Gastrointestinal Superior, la Sociedad británica de Gastroenterología y la

Asociación Británica de Oncología Quirúrgica (The Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology) de forma conjunta (189), también enfatizan en la necesidad de que el seguimiento de los pacientes se debe concentrar en el manejo de los síntomas, en el apoyo al paciente y su vigilancia. Recomiendan también que los especialistas en enfermería clínica se integren y ayuden en el seguimiento de estos pacientes.

2. Justificación

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más común de todo el mundo (6). Las tasas de incidencia de cáncer de esófago a nivel internacional varían. España se encuentra, respecto al resto de Europa, en un término medio de incidencia. Dentro de España su incidencia es más alta en las comunidades autónomas del norte (País Vasco, Asturias, Navarra...) (11).

El cáncer de esófago supone, a nivel mundial, la sexta causa de muerte por cáncer. España se sitúa a nivel europeo en un término medio en cuanto a mortalidad. En las distintas comunidades autónomas la tasa de mortalidad varía (11), Galicia se ha visto como una de las comunidades con una tasa de mortalidad más elevada (190); dentro de Galicia destaca la tasa de la provincia de A Coruña.

La supervivencia estimada para el cáncer de esófago según el estudio EUROCORE-4 (14) es cercana al 35% al año y próxima al 10% a los 5 años y se asocia fuertemente con el estadiaje clínico tumoral así como con el tratamiento recibido por el paciente.

A nivel internacional existe poco consenso a la hora de definir los protocolos de seguimiento de los pacientes con cáncer de esófago (188), las recomendaciones coinciden en que un punto importante de las visitas médicas durante el seguimiento del paciente deben concentrarse en los síntomas, la nutrición y el apoyo psicosocial.

Por lo tanto, debido a la variabilidad geográfica en las tasas de incidencia y mortalidad, a la existencia de distintos factores de riesgo asociados a la baja supervivencia de este tumor y a una falta de consenso en las estrategias de seguimiento, se considera de interés la realización de este estudio para conocer la epidemiología del cáncer de esófago en el área de A Coruña, el proceso asistencial llevado a cabo en estos pacientes y su pronóstico.

3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

- I. H_{0I} : No existen diferencias en cuanto a la incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en el Área Sanitaria de A Coruña frente a las cifras mundiales, europeas y nacionales

H_{aI} : Existen diferencias en cuanto a la incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en el Área Sanitaria de A Coruña frente a las cifras mundiales, europeas y nacionales

- II. H_{0II} : No existen diferencias en la supervivencia del paciente con cáncer de esófago en función de las características clínicas, anatomopatológicas y del manejo terapéutico

H_{aII} : Existen diferencias en la supervivencia del paciente con cáncer de esófago en función de las características clínicas, anatomopatológicas y del manejo terapéutico

- III. H_{0III} : No existen diferencias en la supervivencia del paciente con cáncer de esófago en función de las características de frecuentación y pruebas complementarias en el seguimiento

H_{aIII} : Existen diferencias en la supervivencia del paciente con cáncer de esófago en función de las características de frecuentación y pruebas complementarias en el seguimiento

- IV. H_{0IV} : No existen diferencias en la probabilidad de recidiva del cáncer de esófago según diferentes variables estudiadas

H_{aIV} : Existen diferencias en la probabilidad de recidiva del cáncer de esófago según diferentes variables estudiadas

3.2. Objetivos

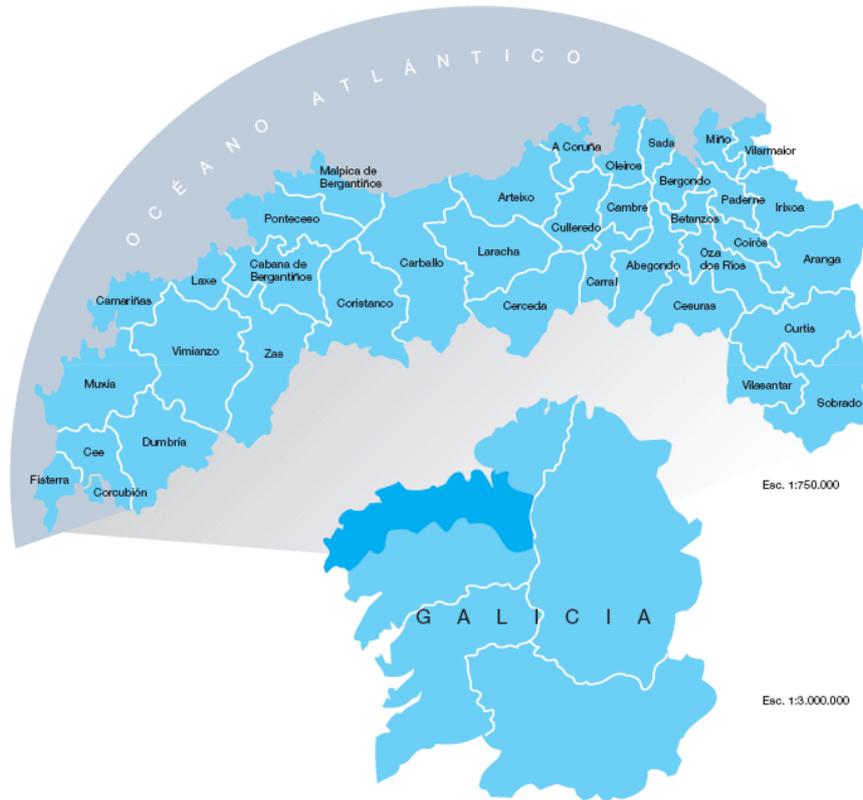
- Determinar la incidencia y mortalidad del cáncer de esófago en el Área Sanitaria de A Coruña
- Determinar las características clínicas, anatomopatológicas y del manejo terapéutico
- Determinar la frecuentación y pruebas complementarias en el seguimiento
- Determinar el pronóstico del cáncer de esófago:
 - Supervivencia global y específica
 - Supervivencia libre de recidiva
- Determinar las variables asociadas al pronóstico

4. Material y Métodos

4.1. Ámbito de estudio

Área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Área Sanitaria de A Coruña), con un total de 1.437 camas y 42.429 ingresos/año, con un área sanitaria de 550.679 habitantes (año 2008) (Figura 15).

Figura 15: Área de referencia da Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña



Fuente: Memoria anual 2012. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña

4.2. Período de estudio

Desde el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2008. Para garantizar un mínimo de seguimiento de 3 años se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el 31 de enero de 2012.

4.3. Tipo de estudio

Estudio observacional de seguimiento con componente retrospectiva (revisión de la historia clínica de los casos diagnosticados durante el período de estudio) y prospectiva (seguimiento de los pacientes hasta 31.01.2012).

4.4. Criterios de inclusión

Se incluyeron los casos incidentes con confirmación anatomopatológica de cáncer de esófago (CIE-9ª: 150).

4.5. Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos prevalentes o recurrentes, de cáncer múltiple, metastásicos y atendidos y/o diagnosticados en otros hospitales.

4.6. Justificación del tamaño muestral

Durante el período de estudio se identificaron 180 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Dicho tamaño muestral nos permite estimar un riesgo relativo (RR) mayor o igual a 1,6, asumiendo una prevalencia de exposición de un 50% con una censura de un 20% de los casos a estudio (Seguridad: 95%; Poder estadístico: 80%).

4.7. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed introduciendo como términos MeSH: “esophageal neoplasms”, “epidemiology”, “gastroesophageal reflux”, “early detection of cancer”, “risk factors”, “diagnosis”, “radiotherapy”, “drug therapy”, “chemoradiotherapy”, “follow-up studies” y “survival”. Por otro lado se realizó una búsqueda con el término esophageal cancer limitando la búsqueda a los 5 últimos años y a publicaciones en inglés o español.

Se realizó también una búsqueda en The Cochrane Library utilizando el término “Esophageal Neoplasms” y limitando la búsqueda a los últimos 5 años.

Asimismo fueron también revisadas las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos para la obtención de artículos adicionales.

Se consultaron páginas web como las del Instituto Nacional de Estadística (INE), la del Instituto Galego de Estatística (IGE), la de GLOBOCAN (WHO) o la de la Dirección Xeral de Saúde Pública para la obtención de datos epidemiológicos.

4.8. Mediciones

1. Variables de identificación del caso

- Código identificativo del paciente

2. Variables del paciente

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
- Sexo
- Municipio
- IMC (Kg/m²)
- Edad al diagnóstico
- Antecedentes personales:
 - Enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Tabaquismo
 - Alcoholismo
 - Acalasia
 - Obesidad
 - Infección por *Helicobacter pylori*
 - Toma de antiinflamatorios no esteroideos
 - Antecedentes personales de cáncer
- Antecedentes familiares (parentesco de primer y segundo grado) de cáncer

3. Variables de comorbilidad

- Índice de comorbilidad de Charlson

4. Variables de la enfermedad en el momento del diagnóstico

- Síntomas y/o signos presentes al diagnóstico
 - Disfagia (dificultad para tragar)
 - Odinofagia (dolor al tragar)
 - Pérdida de peso y/o Síndrome General
 - Dolor retroesternal
 - Tos

- Vómitos
- Afonía y/o disfonía
- Anemia ferropénica
- Neumonía por aspiración
- Hemorragia digestiva
- Fístula traqueo-bronquial
- Otros
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad (dd/mm/aaaa)
- Localización del tumor
 - Cervical
 - Torácico superior
 - Torácico medio
 - Torácico inferior
 - Esófago distal / Unión esofagogástrica
- Tipo histológico
 - Carcinoma células escamosas
 - Adenocarcinoma
 - Otros
- Estadaje (TNM)_7ª Edición
 - Tumor primario
 - TX: no puede evaluarse
 - T0: no evidencia de tumor primario
 - Tis: alto grado de displasia
 - T1: invade lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
 - T1a: invade lámina propia o muscular de la mucosa
 - T1b: invade submucosa
 - T2: invade muscular propia
 - T3: invade túnica adventicia
 - T4: invade estructuras adyacentes
 - T4a: cáncer resecable invade pleura, pericardio, diafragma

- T4b: cáncer no resecable invade aorta, vértebras, tráquea
- Extensión ganglionar regional
 - NX: no puede evaluarse
 - N0: no hay ganglios
 - N1: 1 o 2 ganglios
 - N2: 3 a 6 ganglios
 - N3: ≥ 7 ganglios
- Metástasis a distancia
 - M0: no metástasis a distancia
 - M1: metástasis a distancia
- Grado de diferenciación histológica
 - G1: bien diferenciado
 - G2: moderadamente diferenciado
 - G3: pobremente diferenciado
 - G4: indiferenciado
- Localización de las metástasis
- Infiltración de vísceras vecinas

5. Variables del manejo terapéutico (cirugía/quimioterapia/radioterapia):

- Cirugía
 - Procedimiento
 - Esofagectomía vía abdominal y torácica (laparotomía+toracotomía)
 - Esofagectomía transhiatal (vía abdominal)
 - Esofagectomía vía abdominal, torácica y cervical (laparotomía+toracotomía+cervicotomía)
 - Esofagectomía laparoscópica
 - Stripping esofágico
 - Tipo de esofagectomía
 - Total
 - Parcial o subtotal
 - Tipo intervención

- Urgente
- Programada
- Intención del tratamiento quirúrgico
 - Radical/erradicador (aquel que consigue resección tumoral)
 - Paliativo/sintomático
- Endoprótesis esofágica
- Quimioterapia
 - Neoadyuvante (antes de la cirugía)
 - Adyuvante (después de la cirugía)
 - Paliativa
- Radioterapia
 - Neoadyuvante (antes de la cirugía)
 - Adyuvante (después de la cirugía)
 - Paliativa

6. Variables relacionadas con el seguimiento del paciente:

- Pruebas complementarias realizadas durante el seguimiento:
 - Visita y exploración física
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Endoscopia
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Resultado (Positivo/Negativo)
 - TAC tóraco-abdominal
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Resultado (Positivo/Negativo)
 - Radiografía de Tórax
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
- Ingresos hospitalarios durante el seguimiento (relacionados o no relacionados con el tumor)
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Servicio hospitalario

7. Variables respuesta:

- Mortalidad (en los casos que no se disponía de información retrospectiva tras el diagnóstico y tratamiento en las bases de datos del hospital, se realizó una consulta al registro de mortalidad de la comunidad autónoma, ubicado en la Dirección Xeral de Saúde Pública, para descartar la posibilidad de muerte)
 - Fecha de la muerte (dd/mm/aaaa)
 - Causa de la muerte
 - Causa de la muerte relacionada con el tumor (sí/no)

Se define *muerte relacionada con el tumor*: Progresión tumoral, complicaciones clínicas y toxicidad post-tratamiento

- Fecha de último contacto (dd/mm/aaaa)
- Supervivencia global: determinada desde la fecha de confirmación anatomopatológica del diagnóstico de cáncer esofágico hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los pacientes perdidos en el seguimiento y los no fallecidos en el momento de finalizar el estudio fueron censurados a la fecha del último contacto.
- Supervivencia específica: determinada desde la fecha de confirmación anatomopatológica del diagnóstico de cáncer esofágico hasta la fecha de muerte por el tumor. Los pacientes perdidos en el seguimiento y los no fallecidos en el momento de finalizar el estudio fueron censurados a la fecha del último contacto.
- Supervivencia libre de recidiva: el tiempo libre de recidiva se determinó desde la fecha del diagnóstico del tumor esofágico hasta la fecha de confirmación de la recidiva del tumor (recidiva local y/o metástasis de nueva aparición). Se estimó únicamente en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

8. Variables respuesta secundarias

- Recidivas locales
 - Fecha diagnóstico de la recidiva (dd/mm/aaaa)
 - Localización de la recidiva
 - Cervical
 - Torácico superior 20-25 cm desde incisivos
 - Torácico medio >25 a 30 cm desde incisivos
 - Torácico inferior >30 a 40 cm desde incisivos
 - Esófago distal / Unión esofagogástrica
 - Manejo terapéutico de la recidiva
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
- Metástasis (aquellas de nueva aparición)
 - Fecha diagnóstico de la metástasis (dd/mm/aaaa)
 - Localización de la metástasis
 - Manejo terapéutico de la metástasis
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
- Neoplasias de nueva aparición durante el estudio
 - Fecha diagnóstico de la neoplasia (dd/mm/aaaa)
 - Localización de la neoplasia
 - Manejo terapéutico de la neoplasia
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia

4.9. Análisis estadístico

4.9.1. Tasas crudas, tasas estandarizadas por edad mundial, análisis joinpoint

Para cada año del período de estudio se calculó, para cada sexo, las tasas crudas de incidencia y mortalidad, la tasa específica por grupos quinquenales de edad y la tasa ajustada por edad mediante el método directo, utilizando la población estándar mundial. Todas las tasas se expresaron por 100.000 habitantes.

Para el cálculo de las tasas estandarizadas por edad se calculan primero las tasas específicas por edad (dividiendo el número de casos o defunciones de cada grupo de edad por la población del mismo grupo de edad). A continuación, se obtiene el producto de las tasas específicas por edad por la población estándar del mismo grupo de edad. El sumatorio de estos productos, dividido por el total de la población estándar, da como resultado las tasas estandarizadas, que se expresan normalmente por 100.000 habitantes:

$$TE = \frac{\sum_{i=1}^k t_i P_i}{\sum_{i=1}^k P_i}$$

donde k es el número de grupos de edad considerados, $t_i, i = 1, \dots, k$ denota la tasa específica observada en el i -ésimo grupo de edad y P_i la población estándar en ese mismo grupo de edad.

Para el análisis de tendencias en las tasas específicas y las tasas crudas y estandarizadas durante el período de estudio se utilizó regresión log-lineal joinpoint, usando el software Joinpoint Regression Program del National Cancer Institute. Esta técnica de regresión segmentada permite describir la tendencia en las tasas de incidencia y mortalidad (en escala logarítmica) e identificar cambios en ella, modelando segmentos lineales unidos por puntos de inflexión (joinpoints).

Para la estimación de dichos modelos se utilizaron las tasas estandarizadas de mortalidad (TE) y su error estándar, calculado según (de igual forma se realizó con las tasas de incidencia):

$$EE = \frac{TE}{\sqrt{N^{\circ} \text{ de defunciones observadas}}}$$

Para los modelos con tasas específicas por edad y tasas crudas se utilizaron las tasas y las poblaciones bajo un modelo de distribución de Poisson.

La regresión joinpoint permite estimar la tasa de cambio porcentual anual en las tasas de incidencia y mortalidad, para cada período identificado, junto con el número y la ubicación de los puntos de inflexión, junto con su 95% intervalo de confianza.

Se buscó un máximo de cuatro puntos de inflexión en cada regresión, para lo cual el programa busca el modelo más sencillo que se ajuste a los datos mediante la técnica de mínimos cuadrados ponderados, estimando luego su significación estadística por medio de permutaciones Monte Carlo. La significación estadística se fijó en $p=0,05$.

4.9.2. Análisis descriptivo

Se realizó un estudio descriptivo de las variables recogidas. Para las variables cualitativas se obtuvo su distribución de frecuencias con cálculo de porcentajes y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Para las variables cuantitativas se presentaron tanto medidas de tendencia central (media, mediana) como medidas de dispersión (desviación típica, rango, rango intercuartílico).

Se realizó un análisis de la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de medias entre dos grupos se utilizó en test t de Student o la prueba de Mann-Whitney según procediera. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis. La asociación entre variables cualitativas se contrastó mediante el estadístico chi-cuadrado. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y la rho de Spearman.

4.9.3. Análisis de supervivencia global

Se determinó la supervivencia global de los pacientes utilizando la metodología de Kaplan-Meier. Se presentó la mediana de supervivencia, junto con el intervalo de confianza correspondiente.

La representación gráfica de la supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia entre grupos se realizó a través de la prueba de rangos logarítmicos (Test de log-rank).

Para ajustar por aquellos factores que pudiesen influir en la supervivencia global de los pacientes con cáncer esofágico se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Cuando no se pudo asumir que era correcta la hipótesis de riesgos proporcionales con respecto a alguna covariable, se incluyó en el modelo de regresión de Cox un elemento de interacción entre esa variable y el tiempo.

4.9.4. Análisis de supervivencia específica y supervivencia libre de recidiva

Se estudió la supervivencia específica de los pacientes utilizando modelos de riesgos competitivos. Dentro del análisis de supervivencia los modelos de riesgos competitivos son apropiados para analizar el comportamiento de un sujeto que puede fallecer por distintas causas y para cada unidad en estudio se observa tanto el tiempo hasta el evento, como el tipo de evento. Utilizando la metodología de Kaplan-Meier, los pacientes fallecidos por otras causas serían tratados como casos censurados, y serían eliminados del conjunto de pacientes en riesgo. Esto puede conducir a resultados sesgados pues se basa en la hipótesis de que la censura es no informativa, indicando que un paciente censurado tiene el mismo riesgo de desarrollar el evento de interés que aquellos que hayan completado el seguimiento sobreestimando así la probabilidad de fallecer.

Se estimó la incidencia acumulada de fallecer por el tumor en el seguimiento considerando la muerte por otras causas como un evento competitivo, utilizando el método propuesto por Kalbfleisch y Prentice (191). Se comparó la incidencia acumulada de fallecimiento por el tumor según diferentes características utilizando el test propuesto por Gray (192). Por último, para identificar qué características se asociaban con el riesgo de fallecer por el tumor se realizó un análisis multivariante empleando el modelo propuesto por Fine y Gray (193).

El análisis de la supervivencia libre de recidiva se realizó con el mismo método que la supervivencia específica.

Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Los datos de cada paciente se registraron informáticamente. El análisis estadístico se realizó con los programas Epidat 3.1, SPSS 19.0 y R 2.15.1 para Windows.

4.10. Aspectos éticos-legales:

- El estudio se realiza siguiendo las normas de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki.
- Se garantiza la confidencialidad de la información recogida según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Se garantiza el cumplimiento del Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.
- Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC de Galicia) para la realización del proyecto (CEIC 2011/372).



XUNTA DE GALICIA
 CONSELLERÍA DE SANIDADE
 Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
 Edificio Administrativo de San Lázaro
 15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
 Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
 ceic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 30/11/2011 el estudio:

Título: Factores pronósticos asociados a la supervivencia en el cáncer de esófago

Promotor: Elena Rodríguez Camacho

Código de Registro CEIC de Galicia: 2011/372

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de A Coruña	Elena Rodríguez Camacho

En Santiago de Compostela a 05 de diciembre de 2011
 La Secretaria

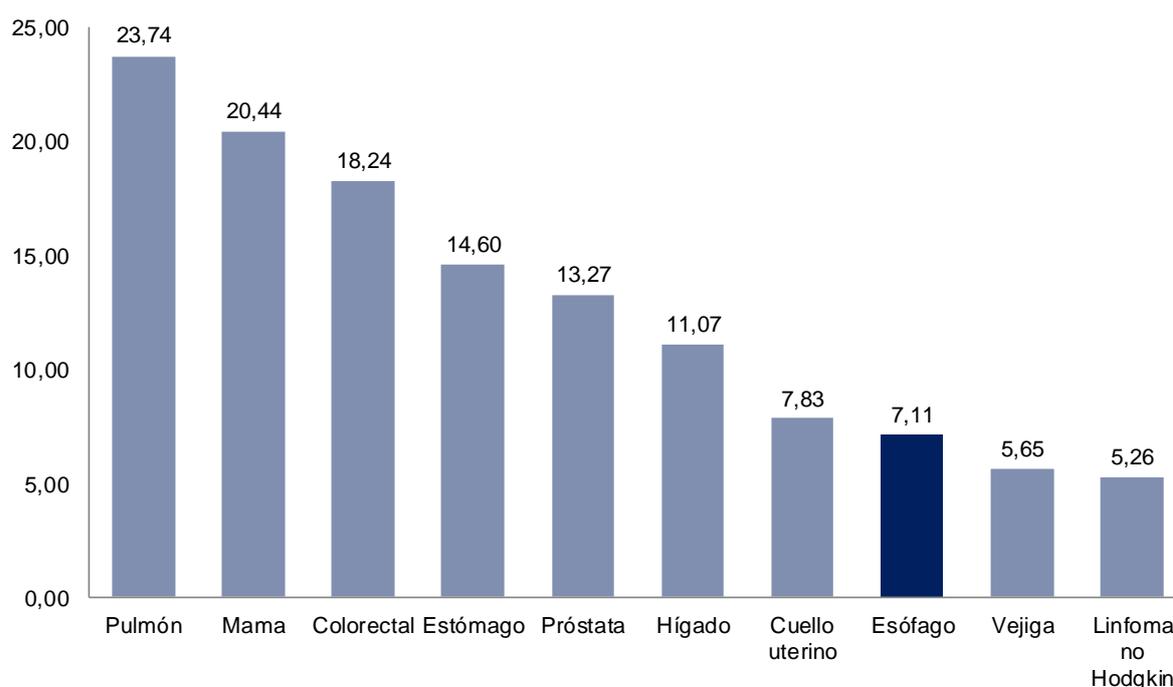
Paula M. López Vázquez

5. Resultados

5.1. Incidencia del cáncer de esófago

El cáncer de esófago es el octavo cáncer a nivel mundial, con 481.645 nuevos casos estimados en el año 2008 (3,8% del total), 326.245 en hombres (67,7%) y 155.400 en mujeres (32,3%). Más del 80% de los casos y de las muertes ocurren en países desarrollados (6) (Figura 16).

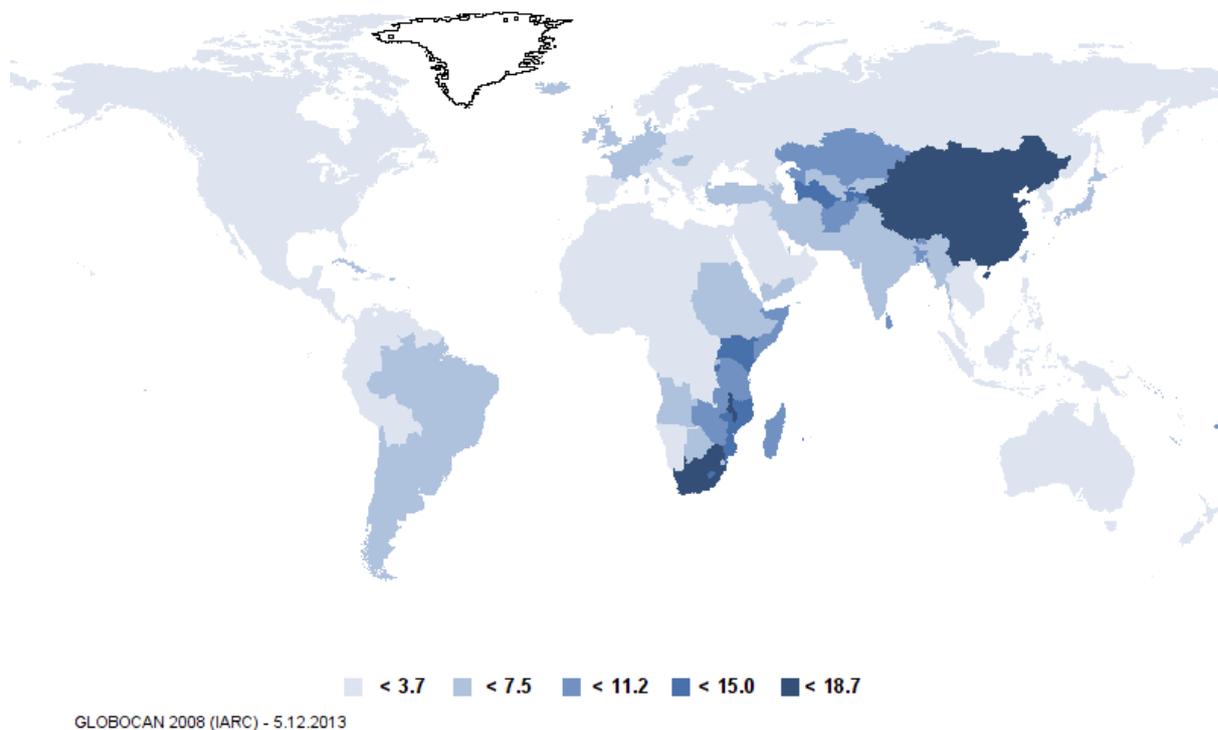
Figura 16: Tasa cruda de incidencia por 100.000. Mundo: ambos sexos, todas las edades



Fuente: Elaboración propia. Datos Globocan 2008

Las tasas de incidencia de cáncer de esófago a nivel internacional varían. En los hombres pueden encontrarse variaciones de hasta 25 puntos dependiendo del área estudiada (tasas estandarizadas por edad según población mundial (ASR(W)) de 23,6 por 100.000 en la República de Sudáfrica comparado con 1,4 en África Occidental) y de 20 puntos en mujeres (ASR(W)) de 16,1 por 100.000 en Mongolia comparado con 0,6 en Portugal) (Figura 17).

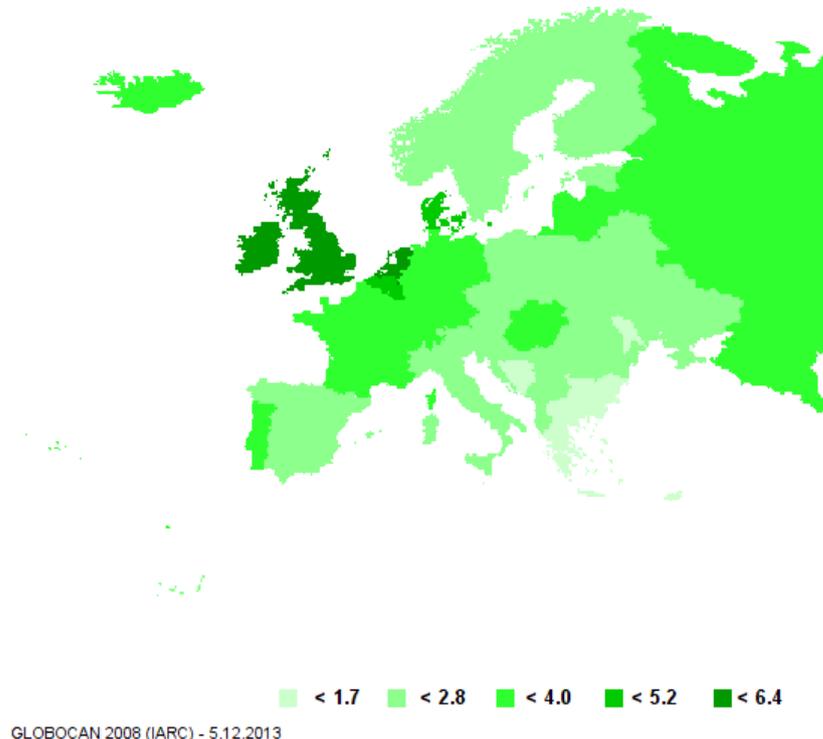
Figura 17: Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000.
Ambos sexos, todas las edades. Mundo



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

En la Unión Europea (EU-27), en el año 2008, se estimaron un total de 33.013 nuevos casos (ASR(W) 3,5 por 100.000), 24.697 en hombres (ASR(W) 5,9 por 100.000) y 8.316 en mujeres (ASR(W) 1,4 por 100.000). Las tasas más altas de incidencia se presentan en Reino Unido (ASR(W) 6,4 por 100.000), Irlanda (ASR(W) 5,9 por 100.000), los Países Bajos (ASR(W) 5,8 por 100.000) y Bélgica (ASR(W) 4,9 por 100.000) (Figura 18).

Figura 18: Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000.
Ambos sexos, todas las edades. Unión Europea.



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

España se encuentra, respecto al resto de Europa, en un término medio de incidencia con 2.118 casos en el año 2008 (ASR(W) 2,8 por 100.000). La incidencia fue más elevada en hombres con 1.798 casos (ASR(W) 5,2 por 100.000) frente a los 320 casos en mujeres (ASR(W) 0,7 por 100.000). Dentro de España su incidencia es más alta en las comunidades autónomas del norte (País Vasco, Asturias, Navarra...) (49).

Actualmente no se dispone de registros poblacionales de incidencia de cáncer en todas las comunidades autónomas, así en la Comunidad Autónoma de Galicia no disponemos de datos de incidencia de cáncer de esófago. En nuestro estudio, el Área Sanitaria de A Coruña, la tasa cruda de incidencia varió desde 6,81 casos por 100.000 habitantes en el año 2003 a los 3,85 casos por 100.000 habitantes en el año 2008.

Detectamos un total de 234 casos con confirmación anatomopatológica de cáncer de esófago diagnosticados en el período 2003 a 2008, de ellos 180 casos cumplían los criterios de inclusión. Agrupando los pacientes por edad se observa que el grupo de 60 a 79 años presenta las mayores tasas específicas de incidencia a lo largo de los años de estudio (Figura 19, Tabla 5).

Figura 19: Tasas crudas de incidencia por 100.000 habitantes.

Área Sanitaria de A Coruña 2003-2008

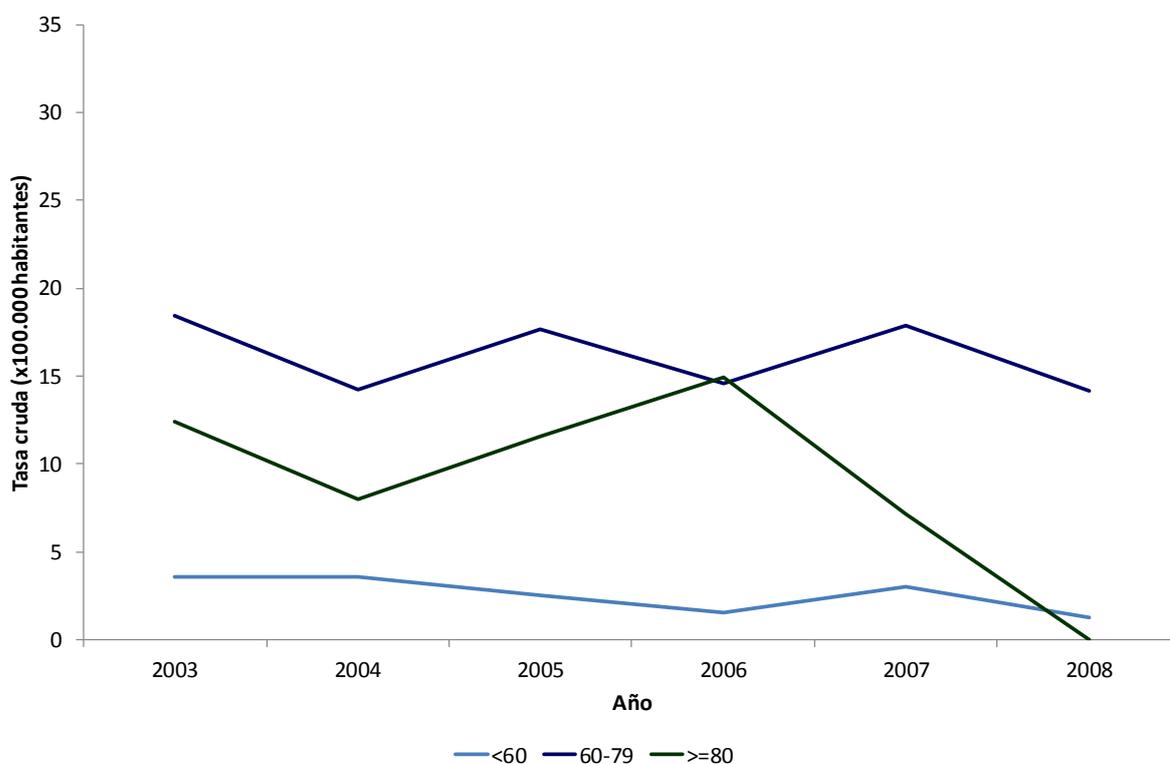


Tabla 5: Tasas crudas de incidencia por 100.000 habitantes.
Área Sanitaria de A Coruña 2003-2008

Año	Grupo de edad	Población Total	n	Tasa específica de Incidencia (x100.000)
2003	<60 años	390368	14	3,59
	60-79 años	103059	19	18,44
	≥80 años	24235	3	12,38
2004	<60 años	391307	14	3,58
	60-79 años	105280	15	14,25
	≥80 años	24978	2	8,01
2005	<60 años	392203	10	2,55
	60-79 años	107425	19	17,69
	≥80 años	25944	3	11,56
2006	<60 años	393329	6	1,53
	60-79 años	109785	16	14,57
	≥80 años	26821	4	14,91
2007	<60 años	394639	12	3,04
	60-79 años	111816	20	17,89
	≥80 años	27934	2	7,16
2008	<60 años	397625	5	1,26
	60-79 años	113332	16	14,12
	≥80 años	28961	0	0,00

Al estandarizar nuestras tasas según la población mundial se observa que a lo largo de los años de estudio las tasas de incidencia en los hombres son cerca de 5 puntos superiores a las de las mujeres (Figura 20, Tabla 6).

Figura 20: Tasas de incidencia estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003 - 2008

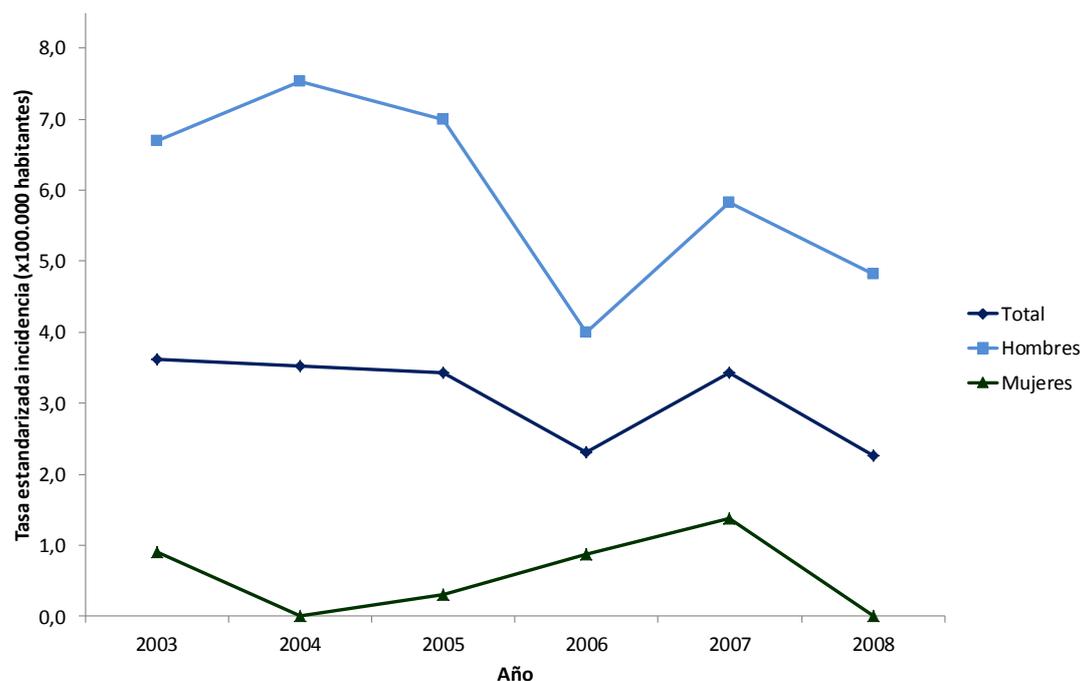


Tabla 6: Tasas de incidencia estandarizadas por edad según población mundial (ASR(W)) por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña 2003 - 2008

Año	Grupo	Población	n	ASR(W) (x100.000)
2003	Total	517.662	36	3,61
	Hombres	247.636	29	6,70
	Mujeres	269.983	7	0,90
2004	Total	521.565	31	3,52
	Hombres	249.647	31	7,53
	Mujeres	271.877	0	0,00
2005	Total	525.572	32	3,43
	Hombres	251.511	30	7,00
	Mujeres	274.030	2	0,30
2006	Total	529.935	26	2,30
	Hombres	253.606	20	3,99
	Mujeres	276.322	6	0,87
2007	Total	534.389	34	3,43
	Hombres	255.839	27	5,83
	Mujeres	278.518	7	1,37
2008	Total	539.918	21	2,27
	Hombres	258.863	21	4,82
	Mujeres	281.049	0	0,00

Comparando nuestras tasas de incidencia en el año 2008 con las nacionales, europeas y mundiales observamos que las tasas crudas de incidencia del Área Sanitaria de A Coruña son ligeramente inferiores a las de las otras series estudiadas, sin embargo al estandarizarlas según la población mundial, las tasas del Área Sanitaria de A Coruña se aproximan mucho a las nacionales y europeas, siendo las tasas mundiales estandarizadas por edad notablemente superiores (Figuras 21-22, Tabla 7).

Figura 21: Tasas crudas de incidencia

Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

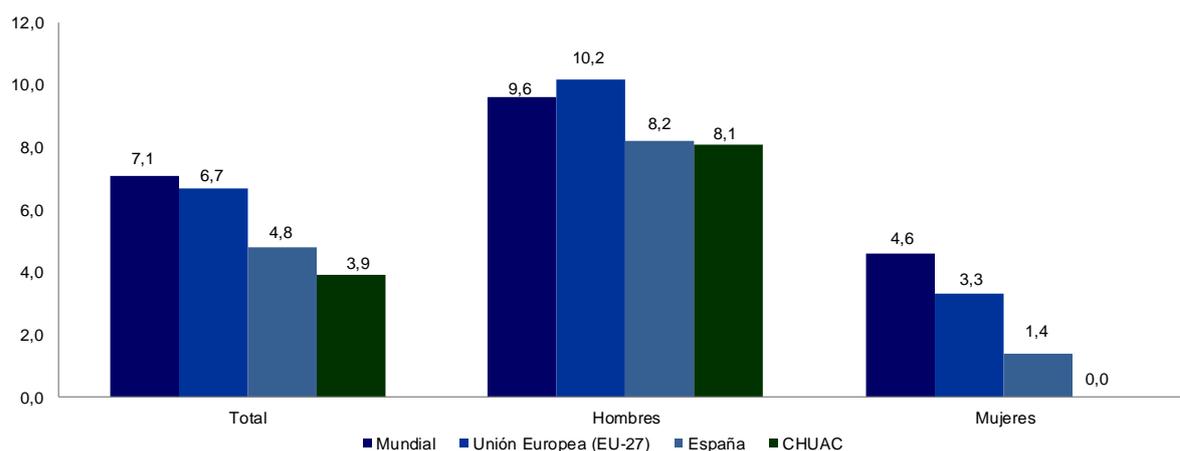


Figura 22: Tasas de incidencia estandarizadas por edad.

Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

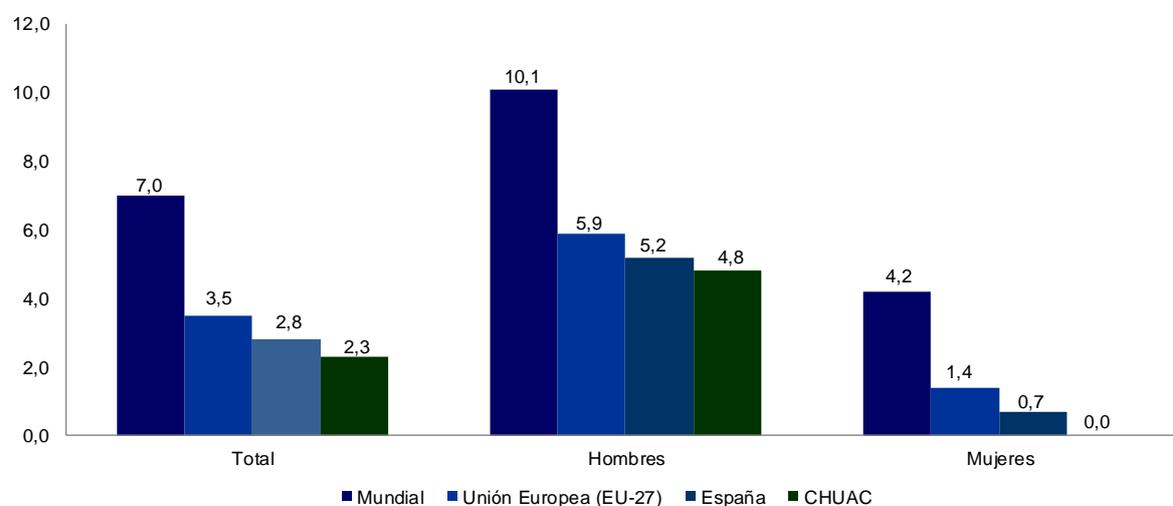


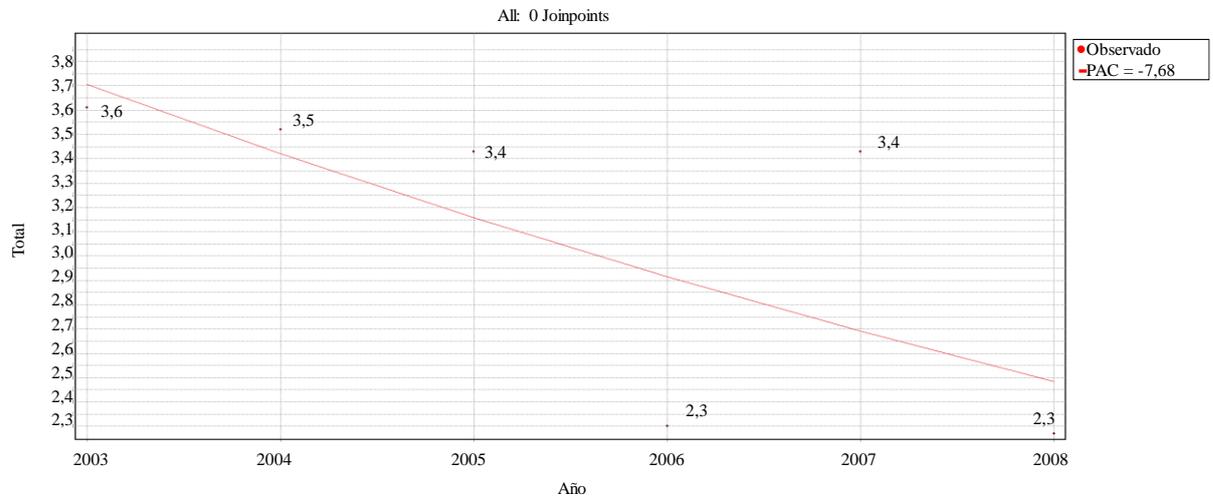
Tabla 7: Tasas de incidencia crudas y estandarizadas por edad.
Mundo, Unión Europea, España y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

Año 2008	Población	Tasa Cruda	Tasa estandarizada
Total	Mundial	7,1	7,0
	Unión Europea (EU-27)	6,7	3,5
	España	4,8	2,8
	Área Sanitaria de A Coruña	3,9	2,3
Hombres	Mundial	9,6	10,1
	Unión Europea (EU-27)	10,2	5,9
	España	8,2	5,2
	Área Sanitaria de A Coruña	8,1	4,8
Mujeres	Mundial	4,6	4,2
	Unión Europea (EU-27)	3,3	1,4
	España	1,4	0,7
	Área Sanitaria de A Coruña	0,0	0,0

Para analizar la evolución de las tasas de incidencia ajustadas por edad durante el período estudiado se utilizó un análisis de regresión joinpoint. El análisis de regresión de joinpoint nos proporciona el PAC (porcentaje anual de cambio) y el diagrama de dispersión con la recta de regresión representada mediante trazos lineales enlazados por puntos de unión (joinpoint) donde es posible identificar el momento en el que se produce un cambio significativo de la tendencia.

Al estudiar las tasas de incidencia de nuestra población estandarizadas por edad, según la población mundial, se observa un descenso progresivo de las tasas de incidencia durante todo el período de estudio, con un porcentaje de cambio anual de -7,68% (Figura 23).

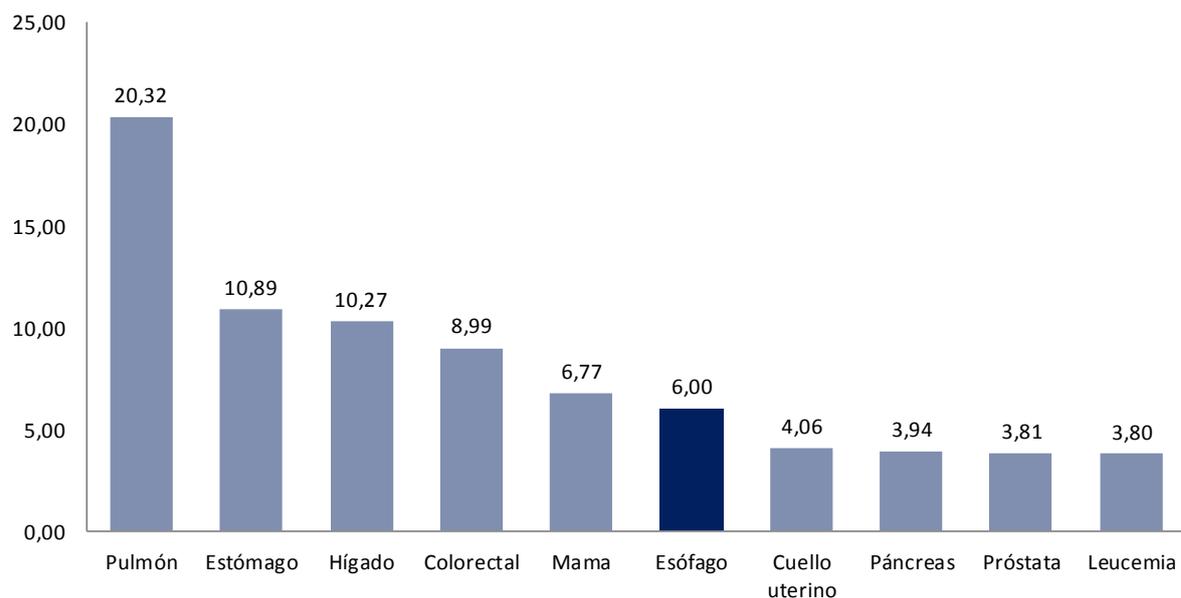
Figura 23: Porcentaje de Cambio Anual. Tasas de incidencia estandarizadas por edad.
 Datos Área Sanitaria de A Coruña (2003-2008)



5.2. Mortalidad por cáncer de esófago

El cáncer de esófago es la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial con 406.533 pacientes fallecidos en el año 2008 (5,4% del total) siendo las cifras en hombres de 276.007 (67,9%) y en mujeres de 130.526 (32,1%) (Figura 24).

Figura 24: Tasa cruda de mortalidad por 100.000. Mundo: ambos sexos, todas las edades

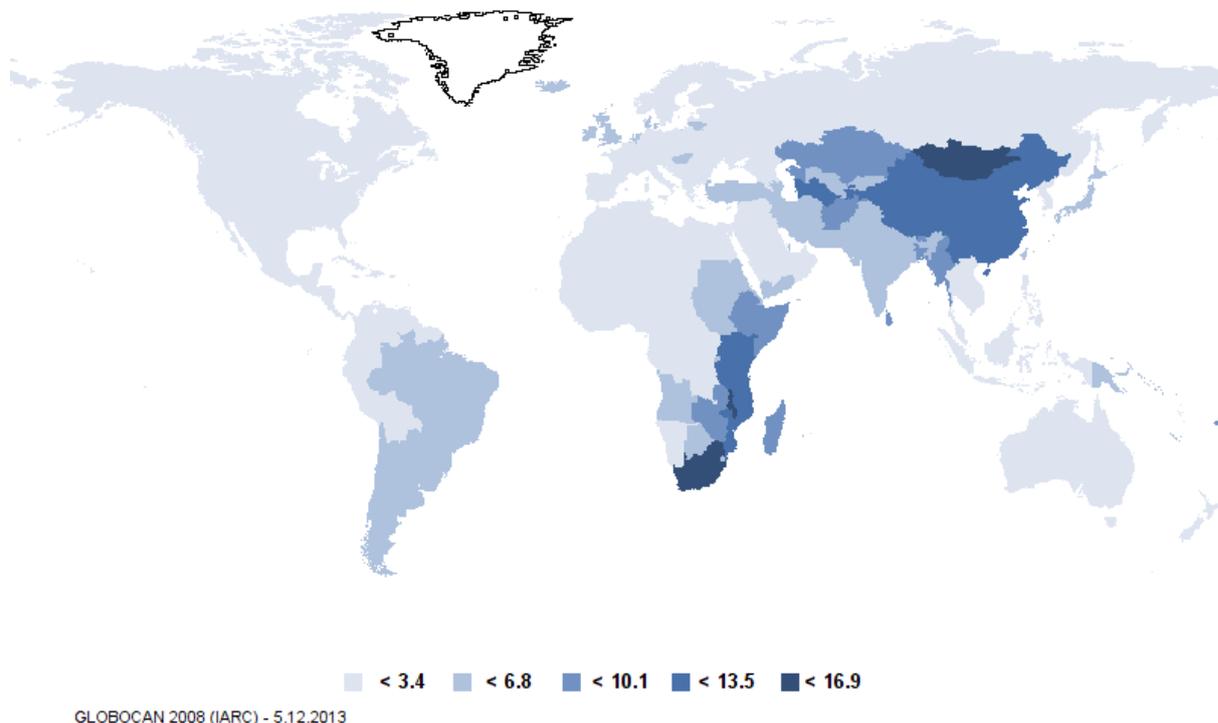


Fuente: Elaboración propia. Datos Globocan 2008

Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en los dos sexos en el este y sur de África (ASR(W) 22,6 en la República de Sudáfrica en hombres y ASR(W) 12,8 en Malawi en mujeres), y en el este de Asia (ASR(W) 19,9 en hombres y 13,4 en mujeres en Mongolia), encontrándose grandes variaciones globales a nivel internacional (ASR(W) 16,9 en Malawi comparado con 0,8 en Grecia) (Figura 25).

Figura 25: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por 100.000.

Ambos sexos, todas las edades. Mundo



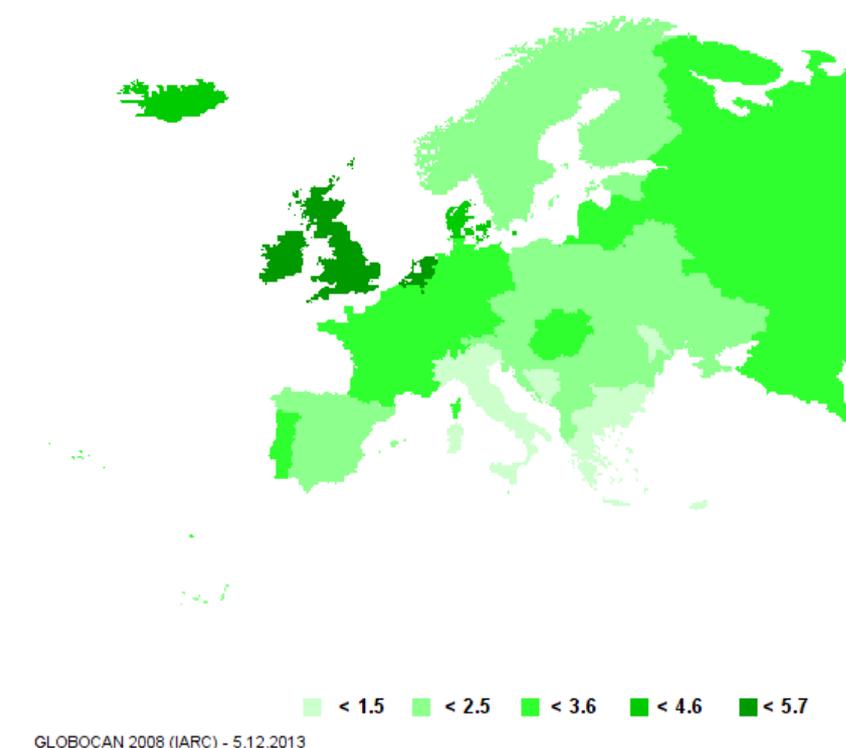
Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

En la Unión Europea, la tasa global de mortalidad estandarizada por edad fue de 2,9 por 100.000, con 28.758 pacientes fallecidos, siendo estas cifras superiores en hombres con 21.551 casos (ASR(W) 5,0 por 100.000) frente a los 7.207 en mujeres (ASR(W) 1,1 por 100.000).

Los países con tasas de mortalidad más elevadas para ambos sexos fueron Reino Unido (ASR(W) 5,7 por 100.000), Irlanda (ASR(W) 5,5 por 100.000), los Países Bajos (ASR(W) 4,9 por 100.000) y Dinamarca (ASR(W) 3,8 por 100.000) (Figura 26).

Figura 26: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por 100.000.

Ambos sexos, todas las edades. Unión Europea



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

España se sitúa a nivel europeo en un término medio en cuanto a las tasas de mortalidad ajustadas por edad, con un total de 1.872 fallecidos en el año 2008 (ASR(W) 2,3 por 100.000). La mortalidad fue más elevada en hombres con un total de 1.606 casos (ASR(W) 4,4 por 100.000) frente a los 266 casos en mujeres (ASR(W) 0,5 por 100.000).

Galicia, en el año 2008, presenta unas tasas de mortalidad ajustadas por la población mundial muy similares a las nacionales. Así, se observaron un total de 166 fallecidos por cáncer de esófago (ASR(W) 2,9 por 100.000). La mortalidad, al igual que a nivel nacional, fue más elevada en hombres con un total de 140 casos (ASR(W) 5,5 por 100.000) frente a los 26 casos en mujeres (ASR(W) 0,6 por 100.000).

En nuestro estudio encontramos un total de 150 fallecidos entre enero del año 2003 y enero del año 2012. Agrupando los pacientes por edad se observa que el grupo de 60 a 79 años presenta, en general, las mayores tasas específicas de mortalidad a lo largo de los años de estudio (Figura 27, Tabla 8).

Figura 27: Tasas crudas de mortalidad por 100.000 habitantes.

Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012

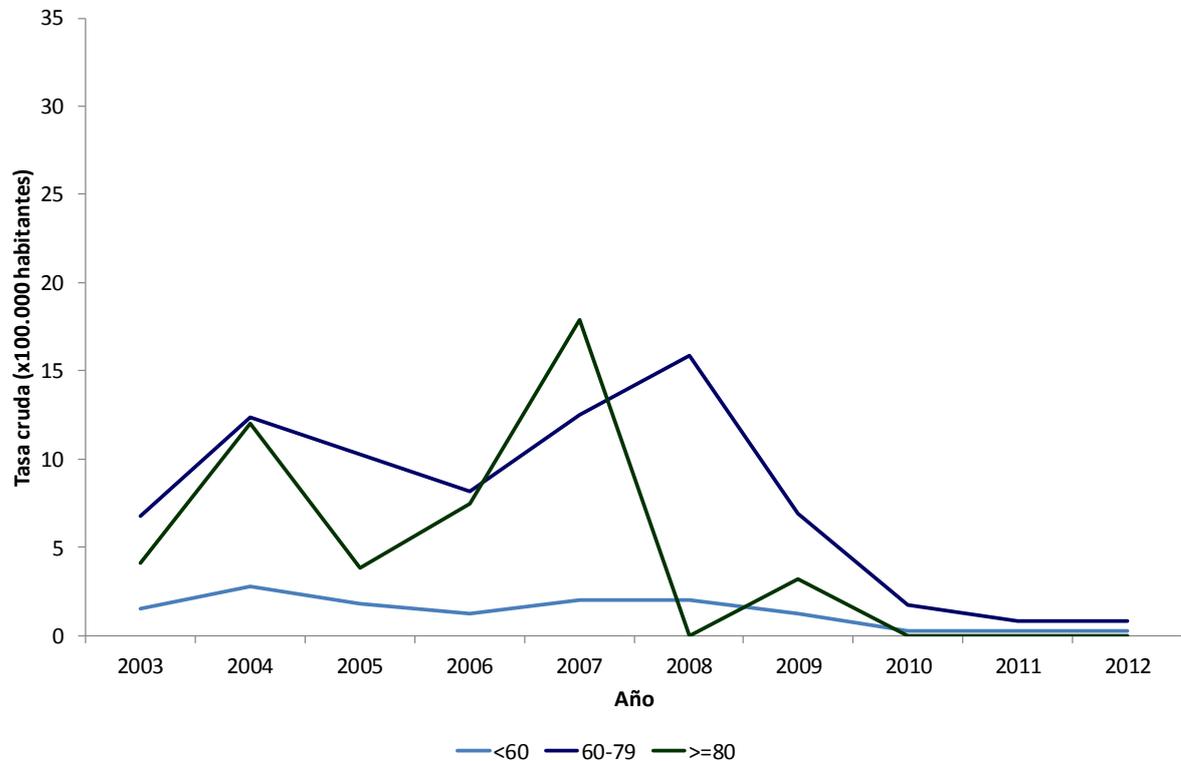


Tabla 8: Tasas crudas de mortalidad por 100.000 habitantes.

Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012

Año	Grupo de edad	Población Total	n	Tasa específica de Mortalidad (x100.000)
2003	<60 años	390.368	6	1,54
	60-79 años	103.059	7	6,79
	≥80 años	24.235	1	4,13
2004	<60 años	391.307	11	2,81
	60-79 años	105.280	13	12,35
	≥80 años	24.978	3	12,01
2005	<60 años	392.203	7	1,78
	60-79 años	107.425	11	10,24
	≥80 años	25.944	1	3,85
2006	<60 años	393.329	5	1,27
	60-79 años	109.785	9	8,20
	≥80 años	26.821	2	7,46
2007	<60 años	394.639	8	2,03
	60-79 años	111.816	14	12,52
	≥80 años	27.934	5	17,90
2008	<60 años	397.625	8	2,01
	60-79 años	113.332	18	15,88
	≥80 años	28.961	0	0,00
2009	<60 años	402.289	5	1,24
	60-79 años	116.032	8	6,89
	≥80 años	31.079	1	3,22
2010	<60 años	401.567	1	0,25
	60-79 años	117.166	2	1,71
	≥80 años	32.269	0	0,00
2011	<60 años	400.451	1	0,25
	60-79 años	117.802	1	0,85
	≥80 años	33.815	0	0,00
2012	<60 años	398.502	1	0,25
	60-79 años	118.240	1	0,85
	≥80 años	35.086	0	0,00

Al estandarizar nuestras tasas según la población mundial se observa que a lo largo de los años de estudio las tasas de mortalidad en los hombres permanecen superiores a las de las mujeres (Figura 28, Tabla 9).

Figura 28: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012

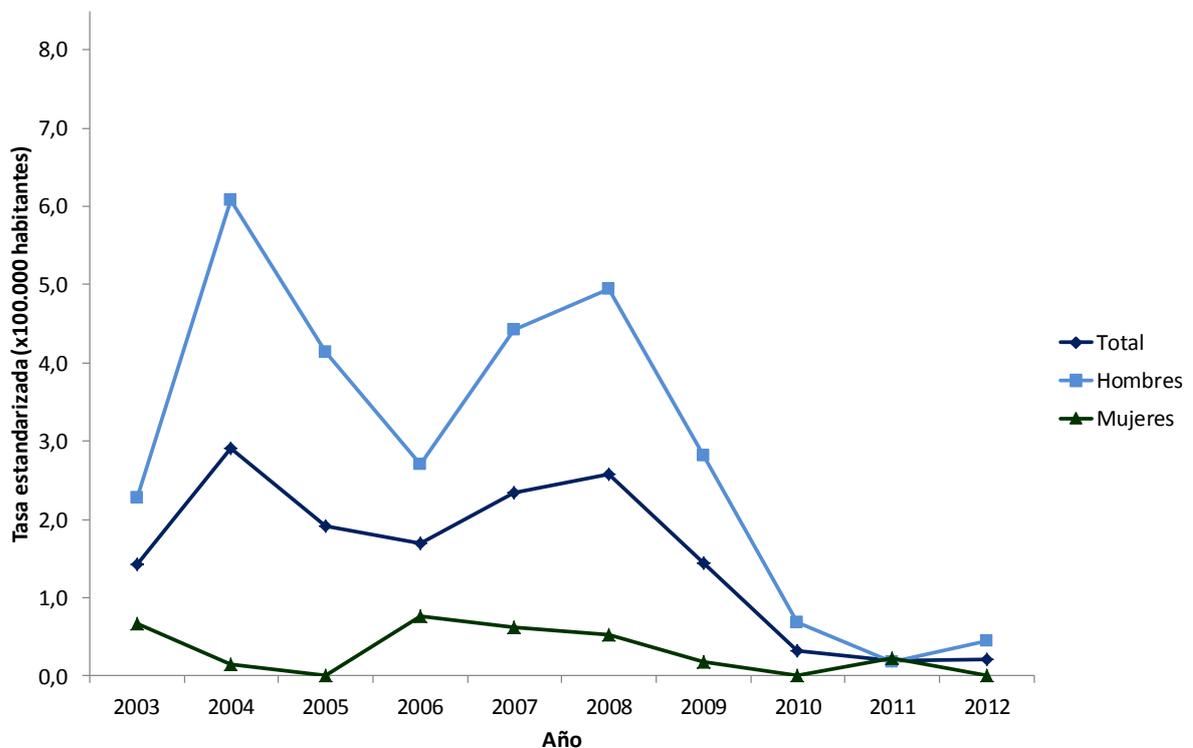


Tabla 9: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Área Sanitaria de A Coruña enero 2003 - enero 2012

Año	Grupo	Población Total	n	ASR(W) (x100.000)
2003	Total	517.662	14	1,43
	Hombres	247.636	10	2,28
	Mujeres	269.983	4	0,66
2004	Total	521.565	27	2,91
	Hombres	249.647	25	6,08
	Mujeres	271.877	2	0,15
2005	Total	525.572	19	1,91
	Hombres	251.511	19	4,13
	Mujeres	274.030	0	0,00
2006	Total	529.935	16	1,69
	Hombres	253.606	11	2,70
	Mujeres	276.322	5	0,76
2007	Total	534.389	27	2,34
	Hombres	255.839	23	4,42
	Mujeres	278.518	4	0,61
2008	Total	539.918	26	2,57
	Hombres	258.863	24	4,94
	Mujeres	281.049	2	0,52
2009	Total	549.400	14	1,44
	Hombres	263.311	12	2,81
	Mujeres	286.098	2	0,18
2010	Total	551.002	3	0,32
	Hombres	264.018	3	0,69
	Mujeres	286.984	0	0,00
2011	Total	552.068	2	0,19
	Hombres	264.468	1	0,18
	Mujeres	287.600	1	0,22
2012	Total	551.828	2	0,21
	Hombres	264.365	2	0,45
	Mujeres	287.463	0	0,00

Al comparar nuestras tasas de mortalidad en el año 2008 con las autónomas, nacionales, europeas y mundiales observamos que las tasas crudas de mortalidad del Área Sanitaria de A Coruña difieren ligeramente con las de las otras series estudiadas (Figura 29, Tabla 10), sin embargo al estandarizarlas según la población mundial, las tasas del Área Sanitaria de A Coruña son prácticamente iguales a las autonómicas, nacionales y europeas, siendo las tasas mundiales estandarizadas por edad notablemente superiores (Figuras 30, Tabla 10).

Figura 29: Tasas crudas de mortalidad

Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

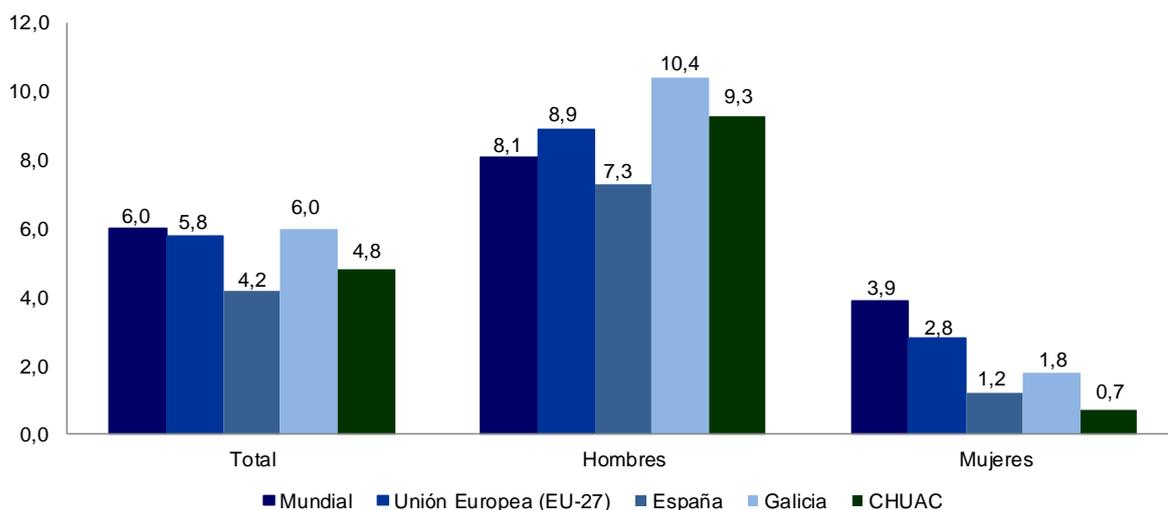


Figura 30: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad según población mundial

Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

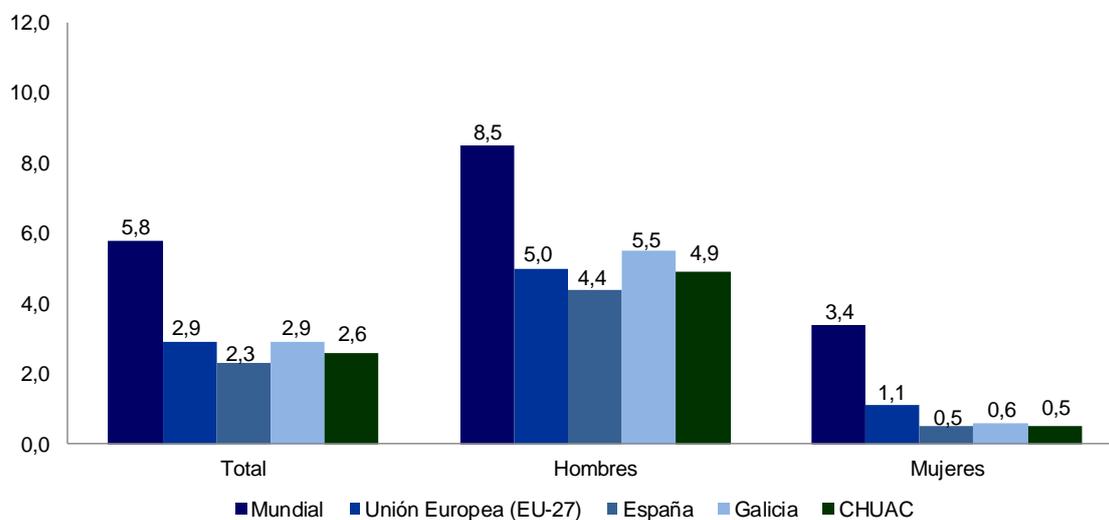


Tabla 10: Tasas de mortalidad crudas y estandarizadas por edad.

Mundo, Unión Europea, España, Galicia y Área Sanitaria de A Coruña. Año 2008

Año 2008	Población	Tasa Cruda	Tasa estandarizada
Total	Mundial	6,0	5,8
	Unión Europea (EU-27)	5,8	2,9
	España	4,2	2,3
	Galicia	6,0	2,9
	Área Sanitaria de A Coruña	4,8	2,6
Hombres	Mundial	8,1	8,5
	Unión Europea (EU-27)	8,9	5,0
	España	7,3	4,4
	Galicia	10,4	5,5
	Área Sanitaria de A Coruña	9,3	4,9
Mujeres	Mundial	3,9	3,4
	Unión Europea (EU-27)	2,8	1,1
	España	1,2	0,5
	Galicia	1,8	0,6
	Área Sanitaria de A Coruña	0,7	0,5

Tasa estandarizada según población mundial (x 100.000)

Según la regresión de joinpoint para determinar los cambios existentes en la tendencia de mortalidad específica por cáncer de esófago se objetiva un cambio en nuestra serie en la tendencia temporal en el año 2008. Se observa un aumento paulatino en la tasa de mortalidad hasta el año 2008 (PAC=4,04). A partir del año 2008, la tasa de mortalidad disminuye significativamente (PAC=-50,66) (Figura 31, Tabla 11).

Figura 31: Porcentaje de Cambio Anual. Tasas de mortalidad estandarizadas por edad.
 Datos Área Sanitaria de A Coruña (2003-2008)

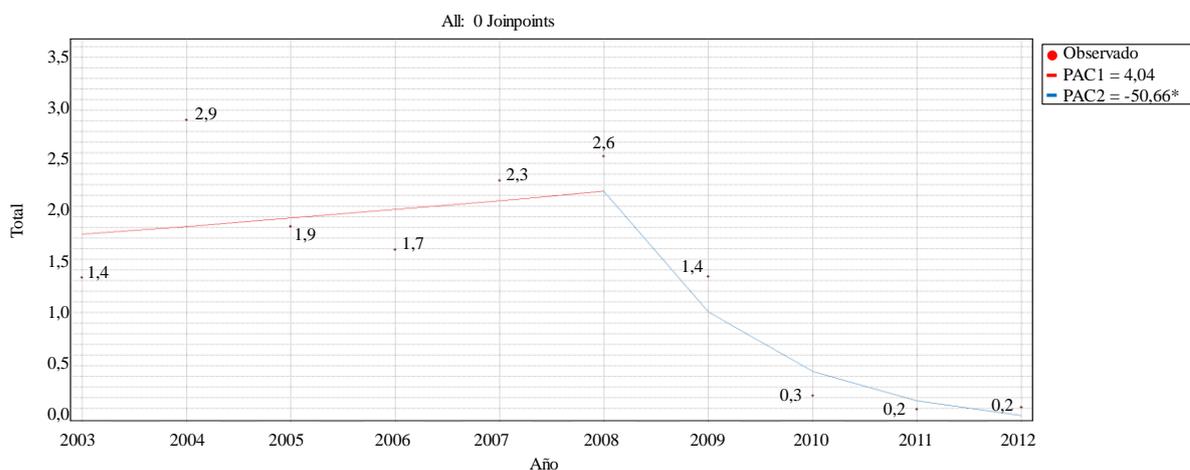


Tabla 11: Modelo de regresión joinpoint para analizar la tendencia de mortalidad específica por cáncer de esófago

Período	Variables	B	ET	Z	p
2003-2008	Pendiente 1	0,04	0,14	0,29	0,784
	Constante 1	-78,79	274,71	-0,29	0,786
2008-2012	Pendiente 2	-0,71	0,19	-3,65	0,015
	Constante 2	1419,37	389,56	3,64	0,015

B: coeficiente de regresión; ET: error típico; Z: B/ET

5.3. Características generales de la serie

Se identificaron un total de 234 pacientes con confirmación anatomopatológica de cáncer de esófago entre el año 2003 y el año 2008. Tras aplicar los criterios de exclusión 32 casos fueron excluidos por ser metastásicos de otras localizaciones, 15 por ser recidivas de tumores previos y 7 casos por ser atendidos y/o diagnosticados en otros hospitales. Finalmente un total de 180 casos fueron incluidos en el estudio.

5.3.1. Distribución del cáncer de esófago por años

La distribución de casos de cáncer de esófago a lo largo de los años de estudio varió desde los 36 casos en el año 2003 hasta los 21 en el año 2008 (Figura 32, Tabla 12).

Figura 32: Distribución de cáncer de esófago por años

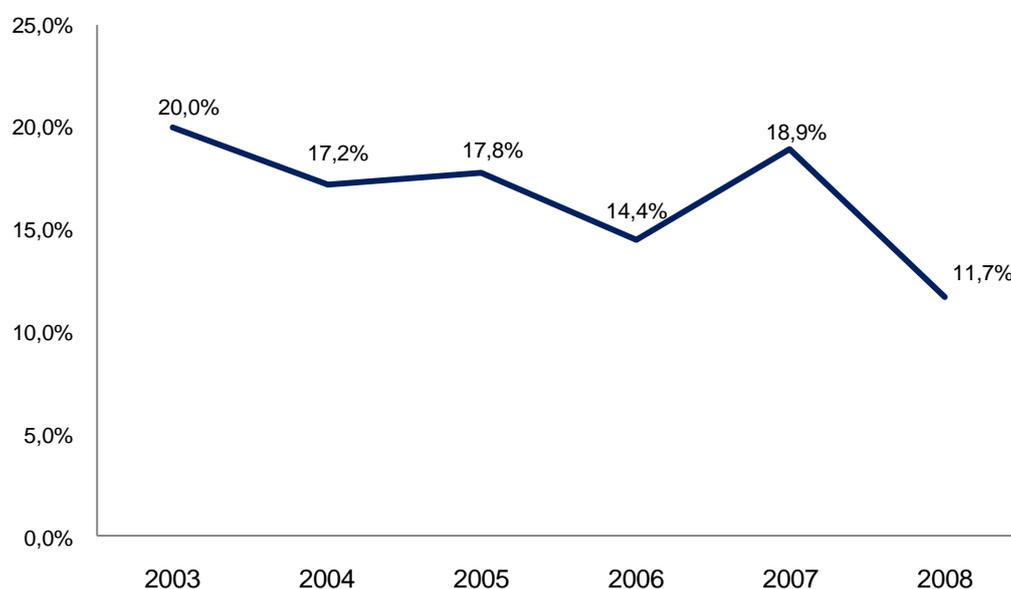


Tabla 12: Distribución de cáncer de esófago según año de diagnóstico

Año de diagnóstico	n	%	IC 95%
2003	36	20,0	13,9-26,1
2004	31	17,2	11,4-23,0
2005	32	17,8	11,9-23,6
2006	26	14,4	9,0-19,9
2007	34	18,9	12,9-24,9
2008	21	11,7	6,7-16,6

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

5.3.2. Características sociodemográficas

Se estudiaron n=180 pacientes diagnosticados de cáncer de esófago durante el período 2003-2008, con una edad media de $64,2 \pm 11,2$ años (Figura 33), siendo la mayoría hombres (87,8%) (Tabla 13).

Figura 33: Distribución de la edad en el momento del diagnóstico

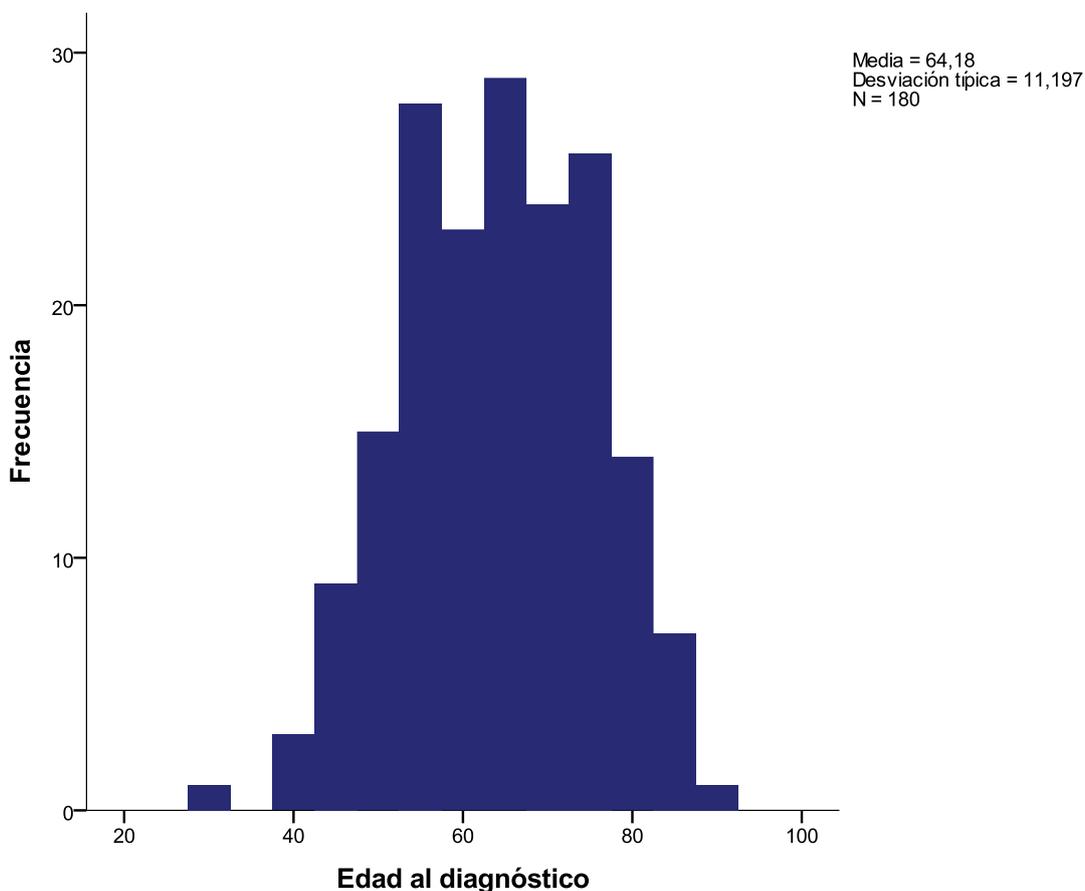


Tabla 13: Características sociodemográficas

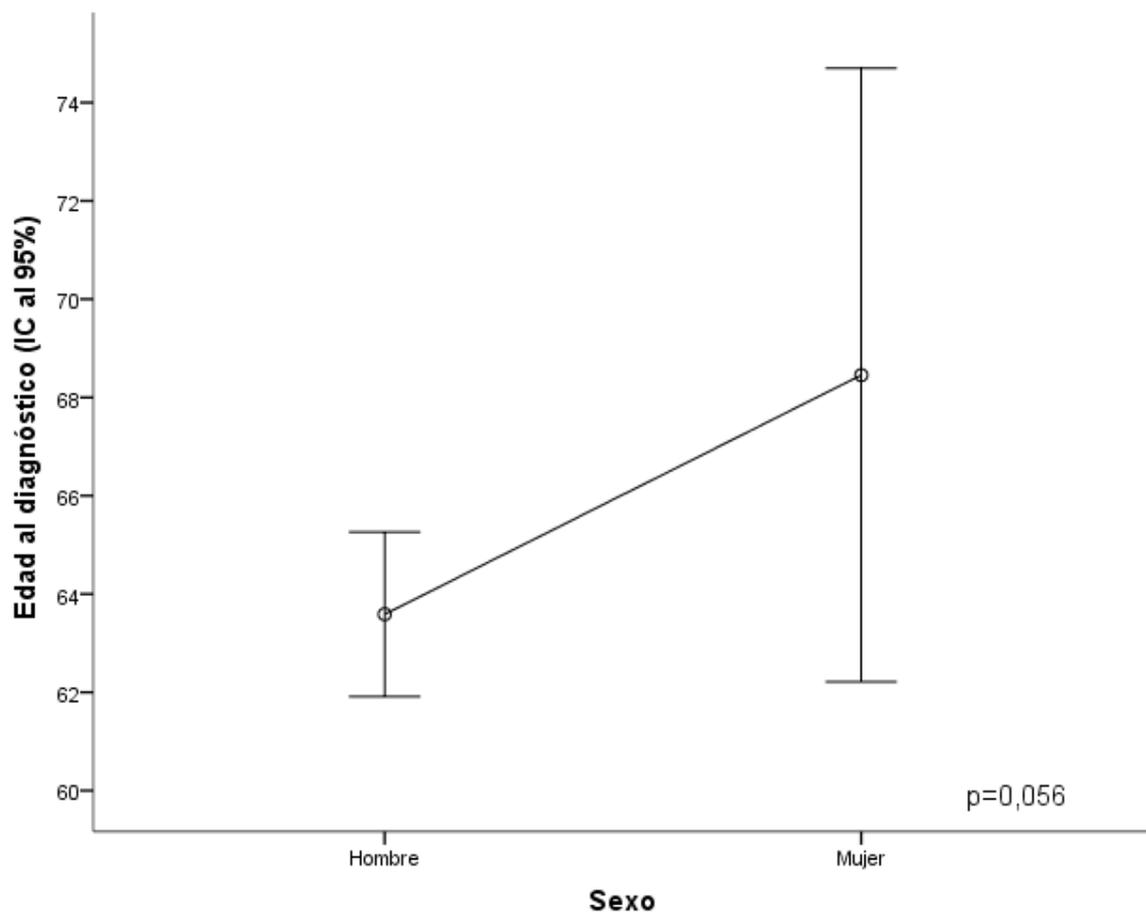
	n	Media	DT	Me	RI	IC 95%
Edad	180	64,2	11,2	64,5	30,0-88,0	62,6-65,9
Sexo	n			%		IC 95%
Hombre	158			87,8		82,7-92,8
Mujer	22			12,2		7,2-17,3

DT: desviación típica; Me: mediana; RI: rango intercuartílico; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Dado que se observó una mediana de edad de 64,5 años se decidió estudiar a la población en dos grupos, según fueran menores o mayores e iguales a 65 años.

La edad en el momento del diagnóstico de las mujeres ($68,5 \pm 14,1$ años) fue superior a la de los hombres ($63,6 \pm 10,7$ años), como se observa en el Figura 34. Estudiando la edad agrupada se ve que la mayoría de los hombres (51,3%) eran menores de 65 años y por el contrario, la mayoría de las mujeres (59,1%) eran mayores o iguales a 65 años.

Figura 34: Edad de los pacientes según el sexo



En la Tabla 14 se muestra la distribución de los casos según municipio de procedencia. Clasificando el municipio de residencia según tuviese costa o no, se observa que el 79,4% de los pacientes residían en un municipio con costa (Figura 35), siendo el más habitual el municipio de A Coruña (32,8%) (Tabla 15).

Figura 35: Pacientes residentes en municipios sin y con costa

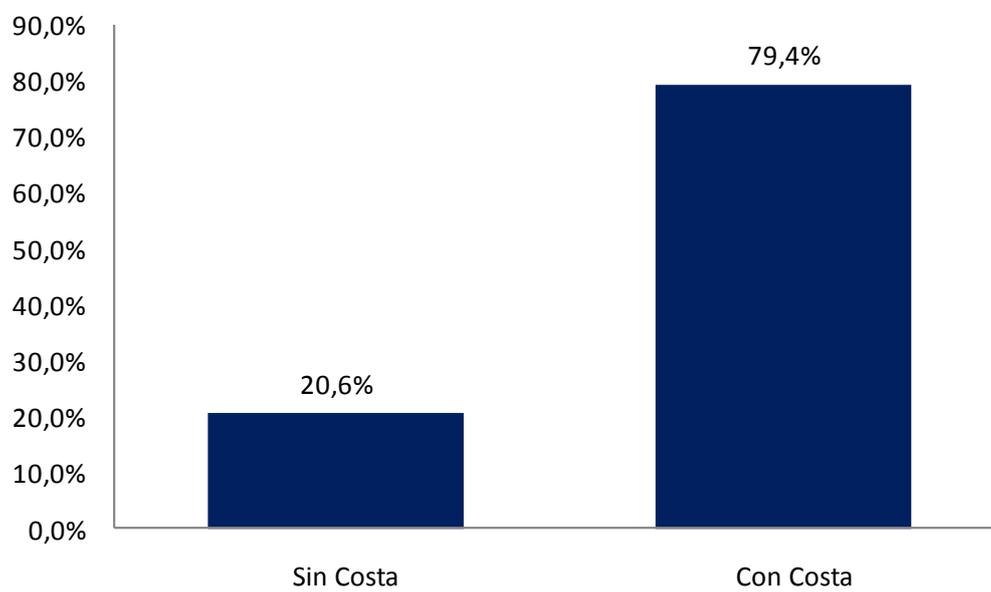


Tabla 14: Municipio de residencia de los pacientes según sea con o sin costa

Municipio con/sin costa	n	%	IC 95%
Sin Costa	37	20,6	14,4-26,7
Con Costa	143	79,4	73,3-85,6

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 15: Distribución del municipio de residencia de los pacientes

Municipio	n	%	IC 95%
A Coruña	59	32,8	25,6-39,9
Carballo	14	7,8	3,6-12,0
Culleredo	9	5,0	1,5-8,5
Oleiros	9	5,0	1,5-8,5
Arteixo	9	5,0	1,5-8,5
Camariñas	7	3,9	0,8-7,0
Cabana	6	3,3	0,4-6,2
Sada	5	2,8	0,9-6,4
Fisterra	5	2,8	0,9-6,4
Coristanco	5	2,8	0,9-6,4
Miño	4	2,2	0,6-5,6
Ferrol	4	2,2	0,6-5,6
Betanzos	4	2,2	0,6-5,6
Vimianzo	4	2,2	0,6-5,6
Zas	4	2,2	0,6-5,6
Ponteceso	4	2,2	0,6-5,6
Muxía	3	1,7	0,4-4,8
Malpica	3	1,7	0,4-4,8
Cesuras	3	1,7	0,4-4,8
Cambre	2	1,1	0,1-4,0
Abegondo	2	1,1	0,1-4,0
Vilasantar	2	1,1	0,1-4,0
Cerceda	2	1,1	0,1-4,0
Laxe	2	1,1	0,1-4,0
Vilagarcía de Arousa	1	0,6	0,1-3,1
Lugo	1	0,6	0,1-3,1
Santiago	1	0,6	0,1-3,1
Laracha	1	0,6	0,1-3,1
Asturias	1	0,6	0,1-3,1
Paderne	1	0,6	0,1-3,1
Coiros	1	0,6	0,1-3,1
Ortigueira	1	0,6	0,1-3,1
Reino Unido	1	0,6	0,1-3,1

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Los pacientes tenían un IMC de $24,4 \pm 4,0$ kg/m², categorizando a los pacientes según la Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC, se observa que el 58,6% de los casos se encuentran en rango de normalidad ($18,5$ kg/m² \leq IMC < 25 kg/m²) (Figura 36, Tabla 16).

Figura 36: Distribución del índice de masa corporal al momento del diagnóstico

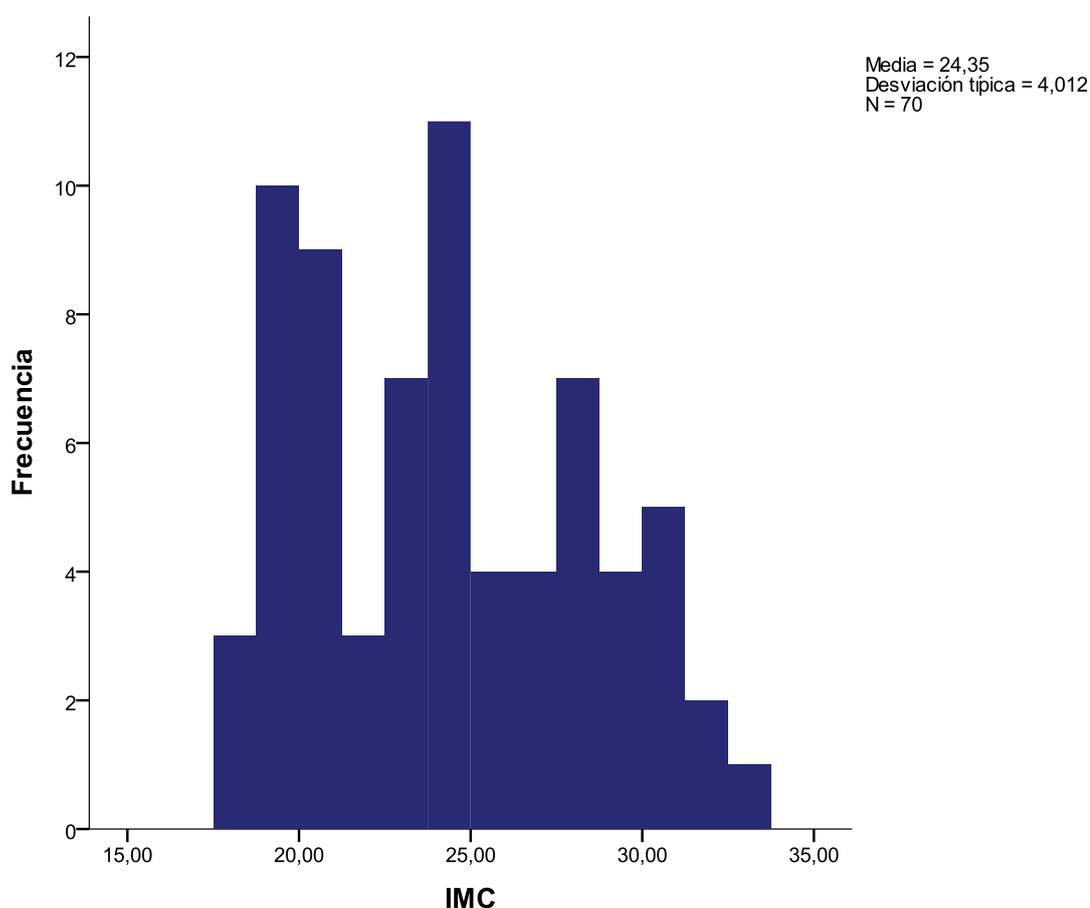


Tabla 16: Características antropométricas

Características antropométricas	n	Media	DT	Me	RI	IC 95%
Peso	71	65,9	11,8	66,0	46,0-90,0	63,1-68,7
Talla	70	1,7	0,1	1,7	1,5-1,8	1,68-1,72
IMC	70	24,4	4,0	24,2	17,8-32,8	23,5-25,4
IMC categorizado						
Infrapeso ($< 18,5$ kg/m ²)	2		2,9			0,4-9,9
Normal ($18,5$ kg/m ² \leq IMC < 25 kg/m ²)	41		58,6			46,3-70,8
Sobrepeso (25 kg/m ² \leq IMC < 30 kg/m ²)	19		27,1			16,0-38,3
Obesidad (≥ 30 kg/m ²)	8		11,4			3,3-19,6

IMC: índice de masa corporal; DT: desviación típica; Me: mediana; RI: rango intercuartílico; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

La presencia de obesidad se recogió mediante 2 variables, una de ellas calculada en función del IMC del paciente y otra según estuviera o no recogida en la historia clínica del paciente; observándose una alta concordancia entre ambas variables (Índice de Kappa=0,933. ET: 0,066; $p < 0,001$) (Tabla 17).

Tabla 17: Concordancia entre variable obesidad según H^a Clínica y según IMC

Concordancia obesidad		Según IMC		
		No	Sí	Total
Según H ^a Clínica	No	61	0	61
	Sí	1	8	9
	Total	62	8	70

Al estudiar los antecedentes personales de los pacientes, según constaba en la historia clínica, observamos que el 77,2% de ellos eran fumadores, un 56,1% eran bebedores y un 49,4% de nuestra población presentaba ambos factores de riesgo. Otros antecedentes menos frecuentes se detallan en la Tabla 18.

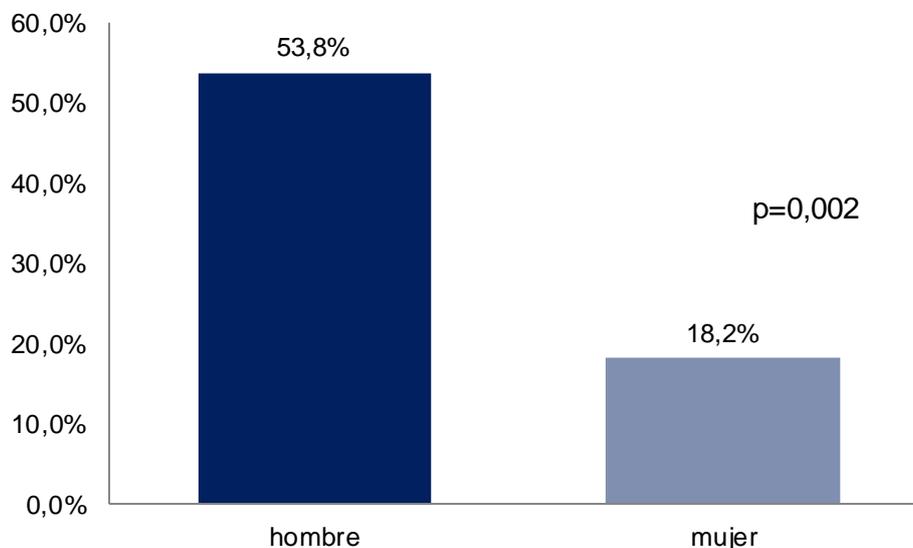
Tabla 18: Distribución de los antecedentes personales de los pacientes

Antecedentes personales	n	%	IC 95%
Tabaquismo	139	77,2	70,8-83,6
Alcoholismo	101	56,1	48,6-63,6
Tabaquismo y Alcoholismo	89	49,4	41,9-57,0
Reflujo Gastroesofágico	40	22,2	15,9-28,6
Obesidad	12	6,7	2,8-10,6
Acalasia	2	1,1	0,1-4,0
Antec. Familiares Cáncer	2	1,1	0,1-4,0

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

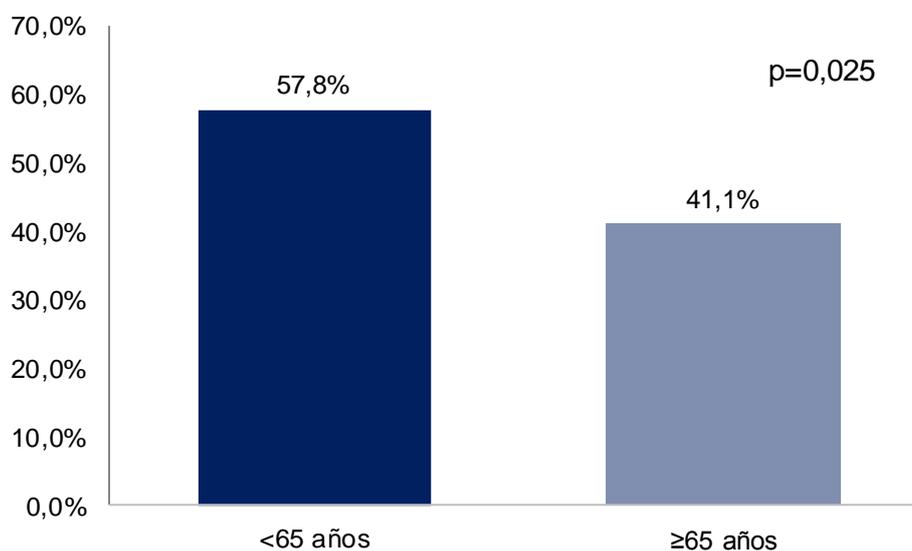
Cuando se estudian los antecedentes personales de los pacientes según el sexo, se ve que tanto el tabaquismo ($p < 0,001$) como el alcoholismo ($p = 0,046$) son más frecuentes en los hombres de forma estadísticamente significativa (Figura 37).

Figura 37: Antecedentes de tabaquismo y alcoholismo según el sexo



Al estudiar los antecedentes personales de los pacientes en función de la edad se ve que tanto el tabaquismo (< 65 años = 81,1%; ≥ 65 años = 73,3%) como el alcoholismo (< 65 años = 70,0%; ≥ 65 años = 42,2%) son más frecuentes en los menores de 65 años. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas al estudiar ambos factores de riesgo asociados ($p = 0,025$) (Figura 38).

Figura 38: Antecedentes de tabaquismo y alcoholismo según edad



Según el Índice de comorbilidad de Charlson para la predicción de mortalidad, la puntuación media obtenida por nuestros pacientes fue de $1,2 \pm 1,3$ puntos, situándose el 68,9% de los pacientes en el rango de ausencia de comorbilidad (0-1 puntos).

En seguimientos largos (mayores a 5 años), la predicción de mortalidad debe corregirse con el factor edad. Al realizar esta corrección en nuestra población se invierte el patrón obtenido en este score, pasando a clasificar al 63,3% de los casos como pacientes con comorbilidad alta (≥ 3 puntos) (Figura 39, Tabla 19).

Figura 39: Distribución del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad

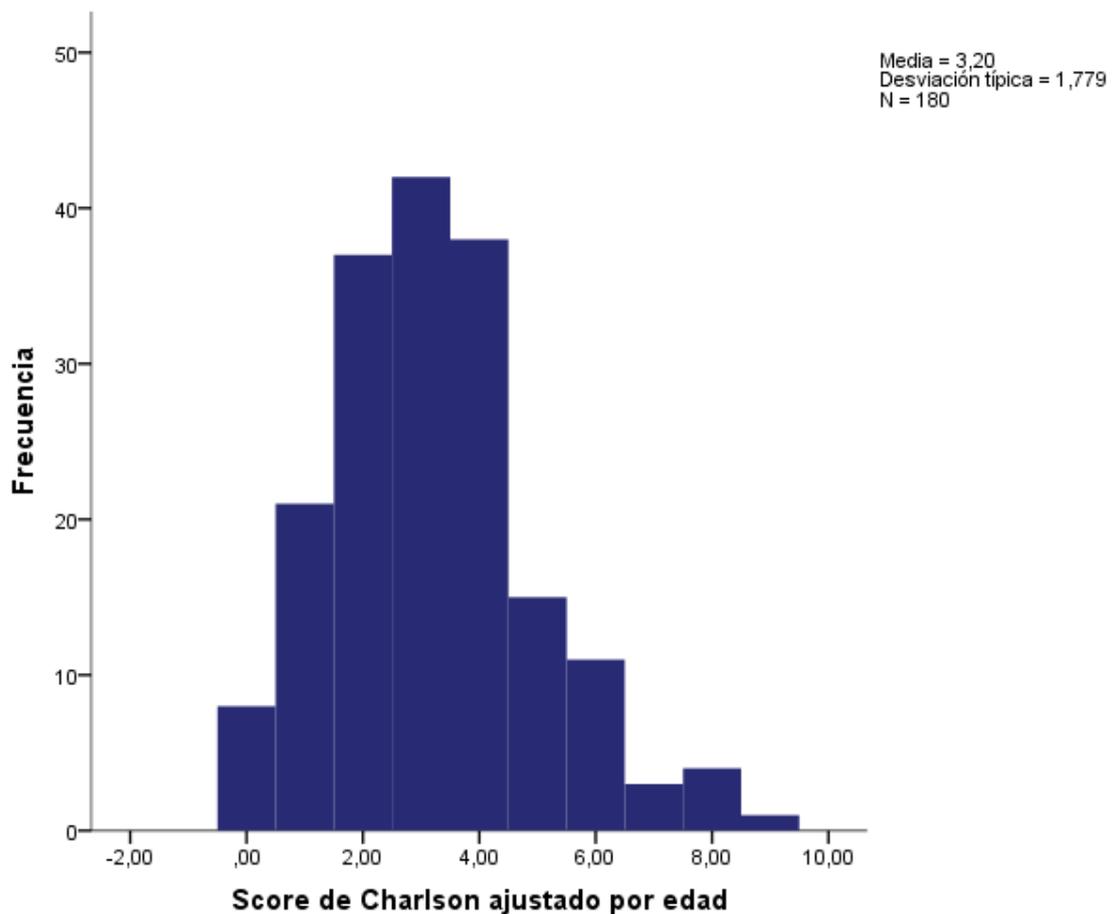
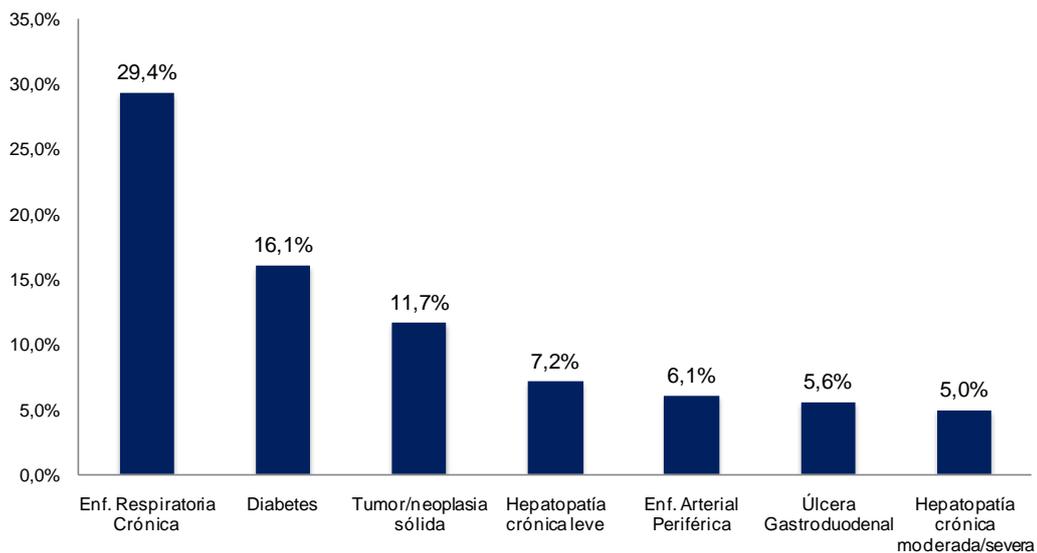


Tabla 19: Índice de comorbilidad de Charlson e Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad

Índice de comorbilidad de Charlson	n	Media	DT	Me	RI	IC 95%
Charlson	180	1,2	1,3	1,0	0,0-6,0	1,0-1,4
Charlson ajustado edad	180	3,2	1,8	3,0	0,0-9,0	2,9-3,5
	n			%	IC 95%	
Charlson						
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	124			68,9		61,9-75,9
Baja comorbilidad (2 puntos)	26			14,4		9,0-19,9
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	30			16,7		11,0-22,4
Charlson ajustado edad						
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	29			16,1		10,5-21,8
Baja comorbilidad (2 puntos)	37			20,6		14,4-26,7
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	114			63,3		56,0-70,7

DT: desviación típica; Me: mediana; RI: rango intercuartílico; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

En cuanto a las patologías que conforman el Índice de comorbilidad de Charlson, el 29,4% de nuestros pacientes presentaba enfermedad respiratoria crónica, un 16,1% presentaba diabetes sin complicaciones tardías y un 11,7% tumor o neoplasia sólida sin metástasis documentadas. El resto de patologías incluidas en este índice estaban presentes en menos de un 10% de los casos como se puede observar en el Figura 40 y la Tabla 20.

Figura 40: Patologías más frecuentes del Índice de comorbilidad de Charlson**Tabla 20:** Distribución de las patologías del Índice de comorbilidad de Charlson

Patologías Índice de comorbilidad de Charlson	n	%	IC 95%
Infarto de Miocardio	5	2,8	0,9-6,4
Insuficiencia Cardíaca	4	2,2	0,6-5,6
Enf. Arterial Periférica	11	6,1	2,3-9,9
Enf. Cerebrovascular	5	2,8	0,9-6,4
Demencia	1	0,6	0,0-3,1
Enf. Respiratoria Crónica	53	29,4	22,5-36,4
Enf. Tejido Conectivo	0	0	0,0-2,0
Úlcera Gastroduodenal	10	5,6	1,9-9,2
Hepatopatía crónica leve	13	7,2	3,2-11,3
Diabetes	29	16,1	10,5-21,8
Hemiplejía	0	0	0,0-2,0
Insuficiencia Renal Crónica moderada/severa	4	2,2	0,6-5,6
DM con lesión órganos diana	1	0,6	0,0-3,1
Tumor/neoplasia sólida	21	11,7	6,7-16,6
Leucemia	2	1,1	0,1-4,0
Linfoma	1	0,6	0,0-3,1
Hepatopatía crónica moderada/severa	9	5,0	1,5-8,5
Tumor/neoplasia sólida con metástasis	0	0	0,0-2,0
Sida definido	0	0	0,0-2,0

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

5.3.3. Características clínicas y anatomopatológicas

En el momento de realizar el diagnóstico, el 82,0% de los pacientes presentaban como síntoma principal disfagia, un 49,4% presentaban pérdida de peso y un 21,9% dolor retroesternal o vómitos. Otros síntomas como anemia ferropénica, afonía, odinofagia o tos se vieron en menos del 10% de los casos como se muestra en la Figura 41 y la Tabla 21.

Figura 41: Síntomas y/o signos más frecuentes presentes en el diagnóstico

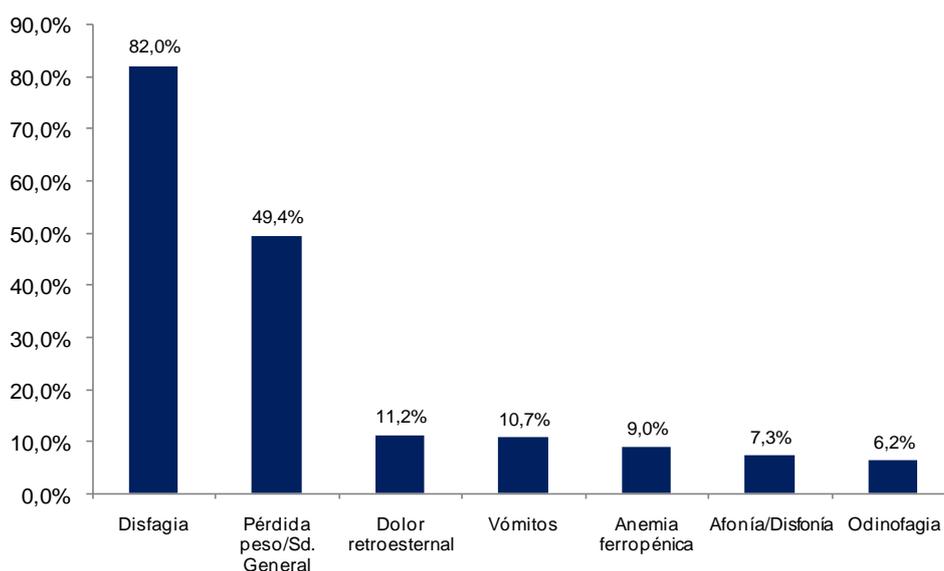


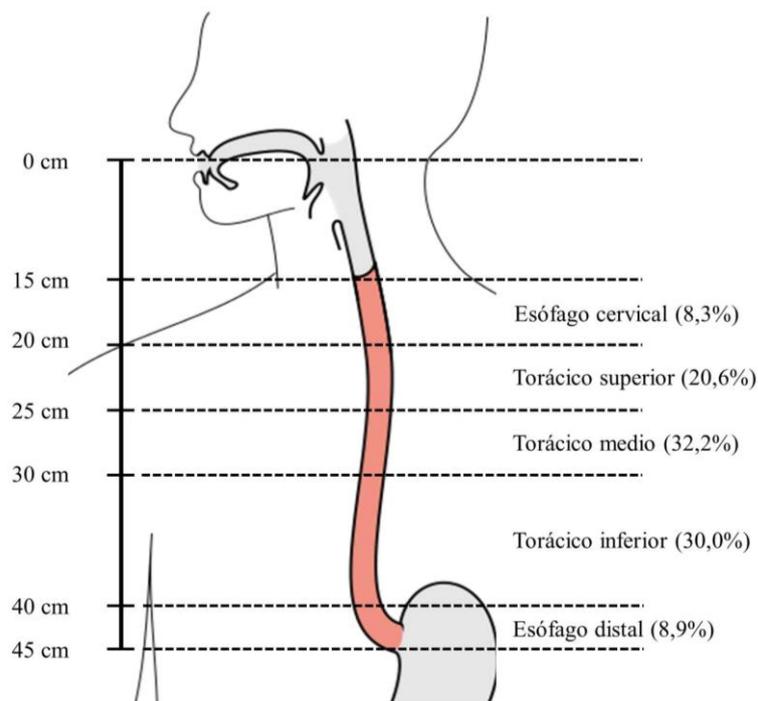
Tabla 21: Síntomas y/o signos presentes en el diagnóstico

Síntomas y/o signos al diagnóstico	n	%	IC 95%
Disfagia	146	82,0	76,1-88,0
Pérdida peso/Sd. General	88	49,4	41,8-57,1
Dolor retroesternal	20	11,2	6,3-16,2
Vómitos	19	10,7	5,9-15,5
Anemia ferropénica	16	9,0	4,5-13,5
Afonía/Disfonía	13	7,3	3,2-11,4
Odinofagia	11	6,2	2,4-10,0
Tos	6	3,4	0,4-6,3
Hemorragia digestiva	5	2,8	0,9-6,4
Fístula traqueo-bronquial	3	1,7	0,4-4,9
Neumonía por aspiración	0	0,0	0,0-2,1

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Con respecto a la localización del tumor, la localización torácica media fue el lugar afectado con mayor frecuencia (32,2%), seguido de cerca por la localización torácica inferior (30,0%) (Figura 42, Tabla 22).

Figura 42: Localización tumoral

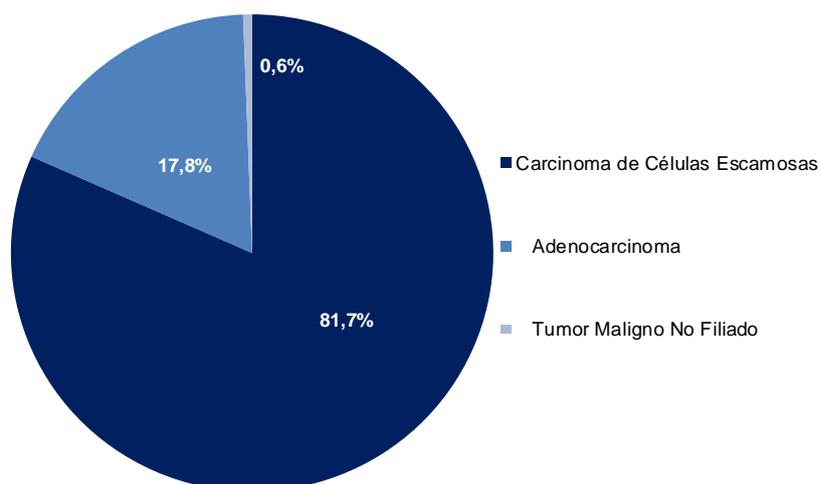


Fuente: Elaboración propia.

Modificado de “Scheme of digestive tract, with esophagus marked”. Autor: Olek Remesz.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tractus_intestinalis_esophagus.svg

Atendiendo al aspecto histológico, los CCE representaron el grupo más numeroso con 147 casos (81,7%) seguidos por los AC con 32 casos (17,8%) (Figura 43, Tabla 22).

Figura 43: Diagnóstico de Anatomía Patológica**Tabla 22:** Localización tumoral y diagnóstico de Anatomía Patológica

Localización y diagnóstico de Anatomía Patológica	n	%	IC 95%
Localización tumoral			
Cervical	15	8,3	4,0-12,7
Torácico superior	37	20,6	14,4-26,7
Torácico medio	58	32,2	25,1-39,3
Torácico inferior	54	30,0	23,0-37,0
Esófago distal	16	8,9	4,5-13,3
Diagnóstico de Anatomía Patológica			
Carcinoma Células Escamosas	147	81,7	75,7-87,6
Adenocarcinoma	32	17,8	11,9-23,6
Tumor Maligno No Filiado	1	0,6	0,0-3,1

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

En el momento del diagnóstico un 38,2% de los tumores invadían la muscular propia (T2), un 32,4% invadían la túnica adventicia (T3) y un 12,8% invadían la lámina propia o submucosa (T1) como se puede observar en la Tabla 23.

En cuanto a la extensión ganglionar regional, en el 59,8% de los casos no existía presencia de ganglios linfáticos regionales (N0) (Tabla 23).

Se observó que un 28,9% de los casos presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico siendo más frecuentemente de localización hepática (48,1%), ganglionar (48,1%) o pulmonar (28,9%) como se muestra en la Tabla 23.

Según el grado de diferenciación histológica, la mayoría de los casos, un 46,8% eran moderadamente diferenciados (G2), seguidos por los pobremente diferenciados (G3) con un 38,0% (Tabla 23).

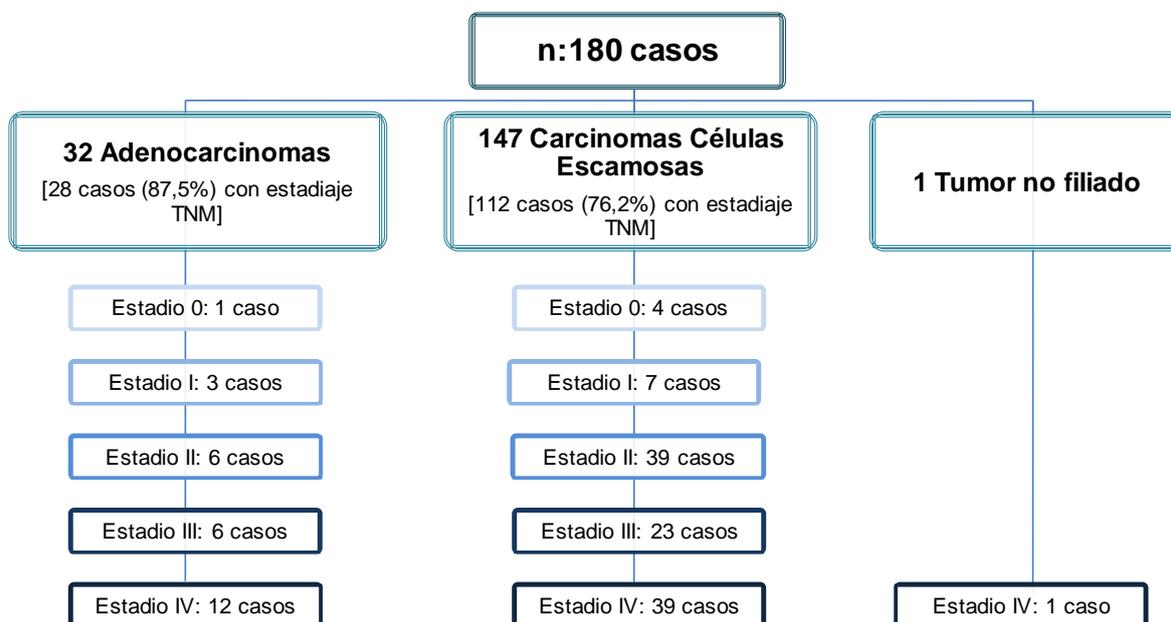
Tabla 23: Características tumorales al momento del diagnóstico

Características tumorales al diagnóstico	n	%	IC 95%
Clasificación del tumor primario			
TX	7	6,9	1,5-12,3
Tis	4	3,9	1,1-9,7
T1	13	12,8	5,8-19,7
T2	39	38,2	28,3-48,2
T3	33	32,4	22,8-41,9
T4a	2	2,0	0,2-6,9
T4b	4	3,9	1,1-9,7
Ganglios linfáticos regionales			
N0	61	59,8	49,8-69,8
N1	25	24,5	15,7-33,4
N2	12	11,8	5,0-18,5
N3	4	3,9	1,1-9,7
Metástasis a distancia			
M0	128	71,1	64,2-78,0
M1	52	28,9	22,0-35,8
Localización metástasis			
Hepáticas	25	48,1	33,5-62,6
Ganglionares	25	48,1	33,5-62,6
Pulmonares	15	28,9	15,6-42,1
Óseas	5	9,6	3,2-21,0
Carcinomatosis Peritoneal	2	3,9	0,5-13,2
Páncreas	2	3,9	0,5-13,2
Bazo	2	3,9	0,5-13,2
Suprarrenales	1	1,9	0,1-10,3
Piel	1	1,9	0,1-10,3
Tráquea	1	1,9	0,1-10,3
Tiroides	1	1,9	0,1-10,3
Cerebrales	0	0	0,0-6,9
Mama	0	0	0,0-6,9
Subcutáneas	0	0	0,0-6,9
Perineales	0	0	0,0-6,9
Renales	0	0	0,0-6,9
Pared Abdominal	0	0	0,0-6,9
Grado de diferenciación tumoral			
G1	9	11,4	3,8-19,0
G2	37	46,8	35,2-58,5
G3	30	38,0	26,6-49,3
G4	3	3,8	0,8-10,7

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Dado que la recogida de datos clínicos del estudio se realizó de forma retrospectiva, existen algunas lagunas de información; Así, de los 32 AC detectados en nuestro estudio, se pudo obtener el estadiaje TNM en 28 de ellos (87,5%), mientras que de los 147 CCE el estadiaje TNM se pudo obtener en 112 casos (76,2%) como se muestra en la Figura 44.

Figura 44: Distribución del número de casos según el estadiaje TNM



Estudiando el estadiaje TNM según los tipos histológicos se observa que tanto para los AC, como para los CCE el estadio más frecuente es el estadio IV. Al estudiar toda la muestra comprobamos que el 36,9% de los pacientes en el momento del diagnóstico se encontraban en estadio IV y sólo el 10,7% de la muestra se encontraban en estadio 0 o estadio I, datos más detallados se ven en el Figura 45 y la Tabla 24 .

Figura 45: Distribución de estadios TNM

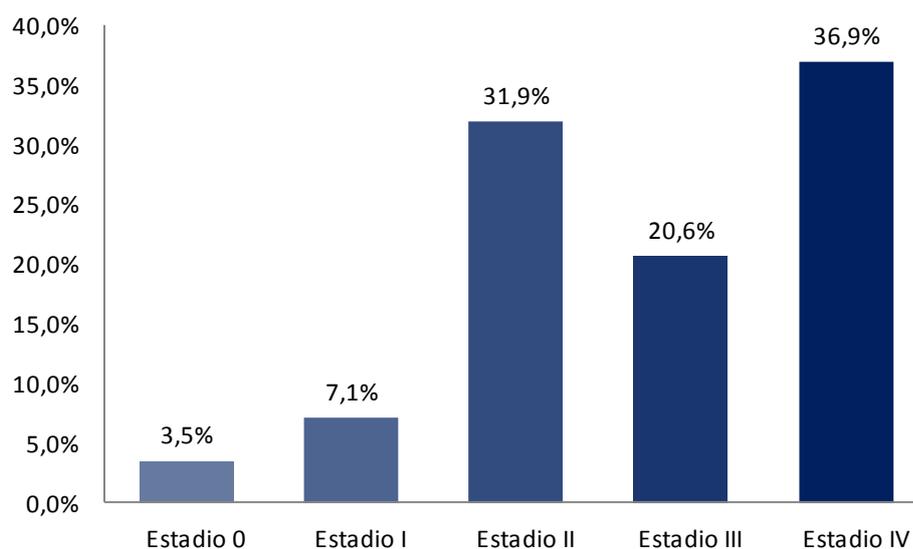


Tabla 24: Estadiaje tumoral TNM al momento del diagnóstico

Estadiaje tumoral TNM al diagnóstico	n	%	IC 95%
Estadios AC (TNM)			
E0	1	3,6	0,1-18,4
IA	2	7,1	0,9-23,5
IB	1	3,6	0,1-18,4
IIA	2	7,1	0,9-23,5
IIB	4	14,3	4,0-32,7
IIIA	4	14,3	4,0-32,7
IIIB	2	7,1	0,9-23,5
IIIC	0	0	0,0-12,3
IV	12	42,9	22,7-63,0
Estadios CCE (TNM)			
E0	4	3,6	1,0-8,9
IA	1	0,9	0,0-4,9
IB	6	5,4	0,7-10,0
IIA	22	19,6	11,8-27,5
IIB	17	15,2	8,1-22,3
IIIA	16	14,3	7,4-21,2
IIIB	1	0,9	0,0-4,9
IIIC	6	5,4	0,7-10,0
IV	39	34,8	25,6-44,1
TNM			
Estadio 0	5	3,6	1,2-8,1
Estadio I	10	7,1	2,5-11,7
Estadio II	45	31,9	23,9-40,0
Estadio III	29	20,6	13,5-27,6
Estadio IV	52	36,9	28,6-45,2

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Se crearon dos nuevas variables partiendo del estadiaje TNM agrupando los estadios. En una primera variable se agruparon los estadios III y IV frente al resto viendo que el 57,5% de los casos se encontraban en estos estadios. En una segunda variable se pudo clasificar el total de la muestra (n= 180) ya que en todos los casos se conocía si presentaban o no metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (criterio para clasificar a los pacientes como estadio IV) viéndose que en este estadio se encontraban un 28,9% de los casos como se puede observar en el Figura 46 y la Tabla 25 .

Figura 46: Estadiaje tumoral TNM codificado según estadio IV

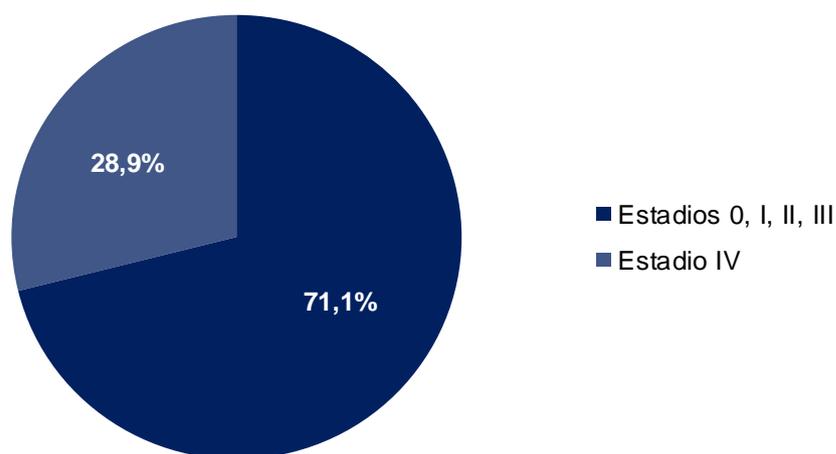


Tabla 25: Estadiaje tumoral TNM codificado e infiltración de vísceras vecinas

Estadiaje tumoral TNM e infiltración vísceras vecinas	n	%	IC 95%
TNM codificado			
Estadios 0, I, II	60	42,6	34,0-51,1
Estadios III, IV	81	57,5	48,9-66,0
TNM codificado II			
Estadios 0, I, II, III	128	71,1	64,2-78,0
Estadio IV	52	28,9	22,0-35,8
Infiltración vísceras vecinas	15	8,3	4,0-12,7

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

5.3.4. Características de manejo terapéutico

El tratamiento quirúrgico que se realizó a los pacientes se recoge en la Tabla 26. Se observa que al 42,8% de los pacientes se les realizó cirugía, siendo el procedimiento quirúrgico más frecuentemente utilizado (64,9%) la esofaguectomía abdominal y torácica. En aquellos casos en los que se realizó esofaguectomía esta fue parcial o subtotal en la gran mayoría de los casos (98,3%).

De todas las cirugías realizadas, en el 92,2% de los casos se realizó de forma programada y el 72,7% con intención curativa.

Tabla 26: Características del manejo terapéutico quirúrgico

Manejo terapéutico Quirúrgico	n	%	IC 95%
Realización de Cirugía	77	42,8	35,3-50,3
Procedimiento Quirúrgico			
Esofaguectomía abdominal y torácica	50	64,9	53,6-76,2
Gastrostomía	15	19,5	10,0-29,0
Esofaguectomía transhiatal	3	3,9	0,8-11,0
Bypass colon	3	3,9	0,8-11,0
Esofaguectomía abdominal, torácica y cervical	2	2,6	0,3-9,1
Esofaguectomía 2 vías+Gastrostomía	2	2,6	0,3-9,1
Esofaguectomía laparoscópica	1	1,3	0,0-7,0
Esofaguectomía 3 vías+Gastrostomía	1	1,3	0,0-7,0
Tipo de esofaguectomía			
Total	1	1,7	0,0-9,1
Parcial o subtotal	58	98,3	90,9-100,0
Tipo de Cirugía			
Urgente	6	7,8	1,2-14,4
Programada	71	92,2	85,6-98,8
Intención Quirúrgica			
Radical / erradicador	57	74,0	63,6-84,5
Paliativo / sintomático	20	26,0	15,5-36,4

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Al estudiar el manejo terapéutico quirúrgico según el diagnóstico de anatomía patológica se observa que más de la mitad de los CCE son tratados sin cirugía (60,5%), sin embargo la mayoría de los AC son tratados con cirugía con intención radical (Tabla 27).

Tabla 27: Características del manejo terapéutico quirúrgico según el diagnóstico de anatomía patológica

Manejo Quirúrgico	Carcinoma Células Escamosas		Adenocarcinoma	
	n	%	n	%
Cirugía con intención radical	40	27,2	17	53,1
Cirugía con intención paliativa	18	12,2	2	6,3
Sin cirugía	89	60,5	13	40,6

$X^2 = 8,22$; $p = 0,0164$

Cuando se estudia el manejo terapéutico quirúrgico según el estadiaje tumoral se ve que mientras los estadios 0, I, II y III no reciben tratamiento quirúrgico en un 46,9% de los casos, este porcentaje se eleva al 82,7% en el caso de los estadios IV (Tabla 28).

Tabla 28: Características del manejo terapéutico quirúrgico según estadiaje tumoral

Manejo Quirúrgico	Estadios 0, I, II, III		Estadio IV	
	n	%	n	%
Cirugía con intención radical	52	40,6	5	9,6
Cirugía con intención paliativa	16	12,5	4	7,7
Sin cirugía	60	46,9	43	82,7

$X^2 = 20,28$; $p < 0,001$

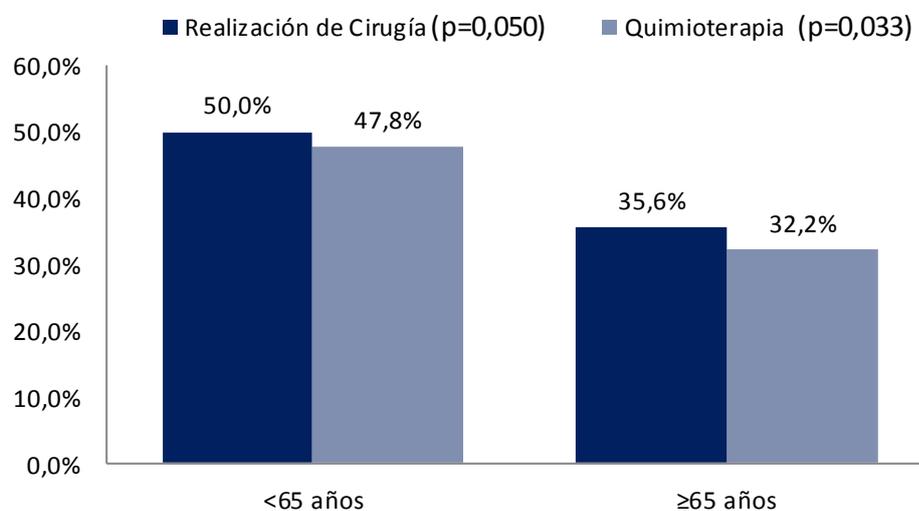
Al 13,9% de los casos se le colocó una prótesis esofágica, a un 40,0% se le administró quimioterapia y un 46,7% de los pacientes recibió radioterapia, siendo en ambos casos mayoritariamente con intención paliativa (47,2% y 42,9% respectivamente) como se puede observar en la Tabla 29.

Tabla 29: Características del manejo terapéutico no quirúrgico

Manejo terapéutico no Quirúrgico	n	%	IC 95%
Endoprótesis esofágica	25	13,9	8,6-19,2
Quimioterapia	72	40,0	32,6-47,4
Tipo Quimioterapia			
Neoadyuvante	20	27,8	16,7-38,8
Adyuvante	4	5,6	1,5-13,6
Paliativa	34	47,2	35,0-59,5
Radical	14	19,4	9,6-29,3
Radioterapia	84	46,7	39,1-54,2
Tipo Radioterapia			
Neoadyuvante	24	28,6	18,3-38,8
Adyuvante	8	9,5	2,7-16,4
Paliativa	36	42,9	31,7-54,0
Radical	16	19,1	10,1-28,0

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en la realización de cirugía ($p=0,050$) como en la administración de quimioterapia ($p=0,033$) a los pacientes según la edad, siendo ambas opciones terapéuticas más frecuentes en los menores de 65 años (Figura 47).

Figura 47: Características del manejo terapéutico según edad

Al estudiar la asociación de los distintos tratamientos se ve que a aproximadamente uno de cada cuatro pacientes se le realiza sólo cirugía (23,3%), uno de cada cinco no recibe tratamiento (21,1%) y el 18,3% recibe quimioterapia más radioterapia (Figura 48 , Tabla 30).

Figura 48: Características del manejo terapéutico. Estudio según asociación de tratamientos

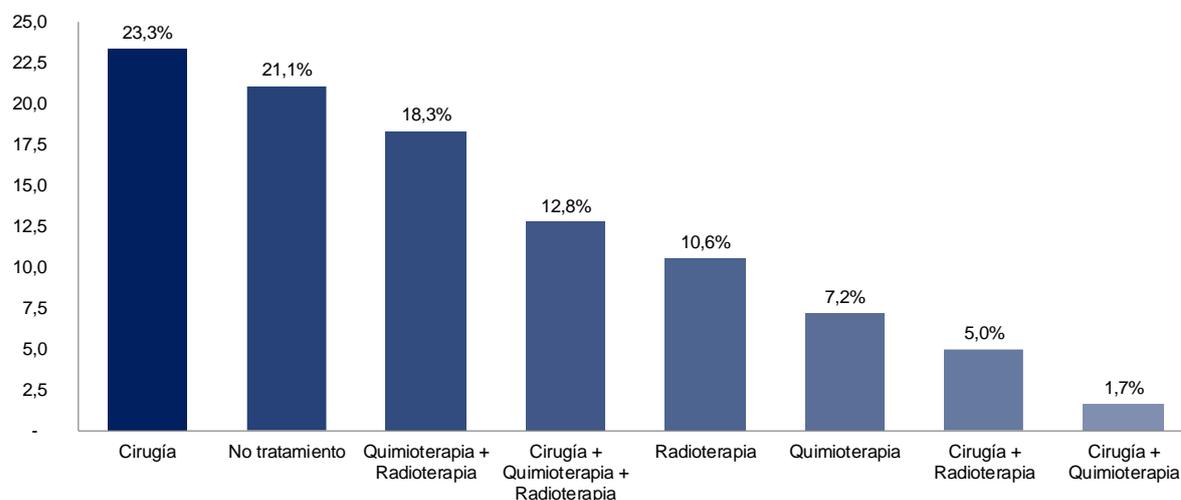


Tabla 30: Características del manejo terapéutico. Estudio de la asociación de tratamientos

Tratamientos recibidos	n	%	IC 95%
Cirugía	42	23,3	16,9-29,8
No tratamiento	38	21,1	14,9-27,4
Quimioterapia + Radioterapia	33	18,3	12,4-24,3
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	23	12,8	7,6-17,9
Radioterapia	19	10,6	5,8-15,3
Quimioterapia	13	7,2	3,2-11,3
Cirugía + Radioterapia	9	5,0	1,5-8,5
Cirugía + Quimioterapia	3	1,7	0,4-4,8

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Estudiando el manejo terapéutico de los pacientes según fuera sólo tratamiento quirúrgico, sólo tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) o la combinación de ambos, se observa que cerca de la mitad de los CCE reciben sólo tratamiento oncológico (40,8%), mientras que la mitad de los AC reciben sólo tratamiento quirúrgico (50,0%) (Tabla 31).

Tabla 31: Características del manejo terapéutico según diagnóstico de anatomía patológica

Manejo terapéutico	Carcinoma Células Escamosas		Adenocarcinoma	
	n	%	n	%
Sin tratamiento	29	19,7	8	25,0
Tratamiento quirúrgico	26	17,7	16	50,0
Tratamiento oncológico	60	40,8	5	15,6
Tratamiento quirúrgico + oncológico	32	21,8	3	9,4

$X^2= 18,70$; $p = 0,0003$

Al estudiar el manejo terapéutico de los pacientes según fuera sólo tratamiento quirúrgico, sólo tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) o la combinación de ambos en función del estadiaje tumoral, se observa que el tratamiento oncológico es el régimen más empleado seguido por el quirúrgico en aquellos pacientes con estadio 0, I, II o III, mientras que en los pacientes en estadio IV lo más frecuente es el tratamiento oncológico y el manejo paliativo de los pacientes (Tabla 32).

Tabla 32: Características del manejo terapéutico según estadiaje tumoral

Manejo terapéutico	Estadios 0, I, II, III		Estadio IV	
	n	%	n	%
Sin tratamiento	16	12,5	22	42,3
Tratamiento quirúrgico	37	28,9	5	9,6
Tratamiento oncológico	44	34,4	21	40,4
Tratamiento quirúrgico + oncológico	31	24,2	4	7,7

$X^2= 27,02$; $p < 0,001$

5.3.5. Características de seguimiento

El total de pacientes de la muestra generaron un total de 3221,8 meses de seguimiento (268,5 años) con una mediana de 9,4 meses de seguimiento por paciente.

Durante el seguimiento se observó que lo más frecuente (68,9%) era que los pacientes se realizasen alguna radiografía de tórax o que ingresasen en el complejo hospitalario (65,6%) como muestra la Figura 49 y la Tabla 33.

Figura 49: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento

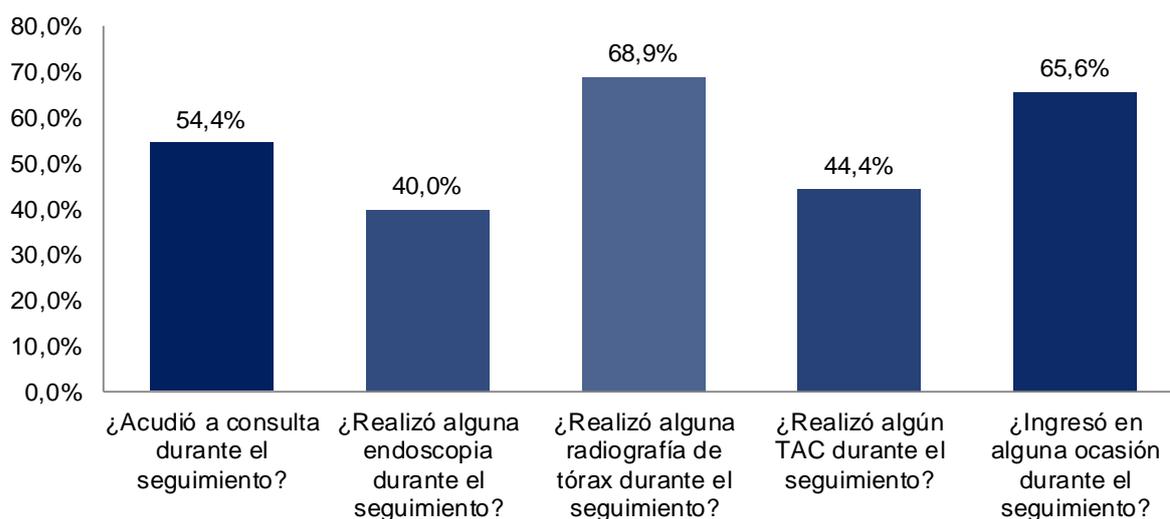


Tabla 33: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento

Pruebas, exploraciones e ingresos en el seguimiento	n	%	IC 95%
¿Acudió a consulta hospitalaria durante el seguimiento?	98	54,4	46,9-62,0
¿Realizó alguna endoscopia durante el seguimiento?	72	40,0	32,6-47,4
¿Realizó alguna radiografía de tórax durante el seguimiento?	124	68,9	61,9-75,9
¿Realizó algún TAC durante el seguimiento?	80	44,4	36,9-52,0
¿Ingresó en alguna ocasión durante el seguimiento?	118	65,6	58,3-72,8

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Durante el seguimiento, los pacientes han generado un total de 728 consultas hospitalarias, 677 radiografías de tórax, 393 ingresos hospitalarios, 224 TACs y 184 endoscopias. El número medio de consultas, pruebas realizadas e ingresos por paciente se muestra en la Figura 50 y Tabla 34.

Figura 50: Media e intervalo de confianza al 95% del número de consultas, pruebas e ingresos durante el seguimiento

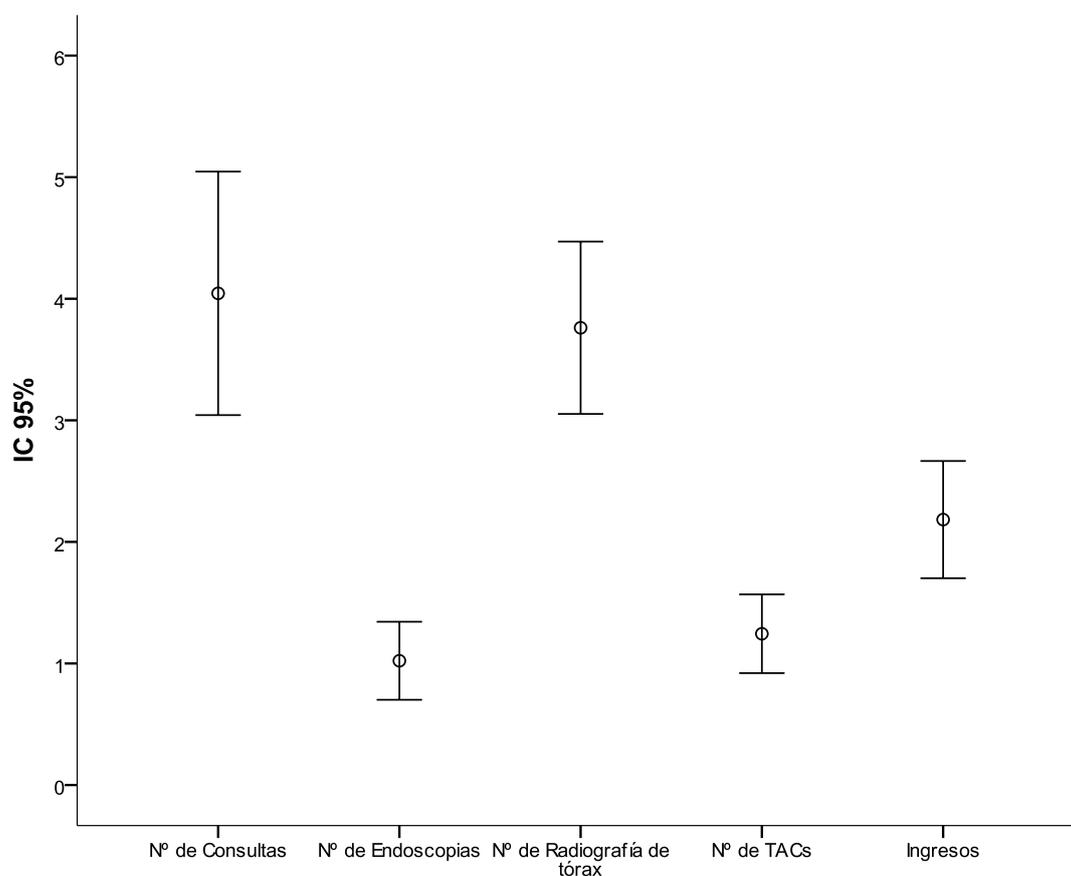


Tabla 34: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento por paciente

Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI	Suma
Nº de Consultas/paciente	4,0	6,8	1,0	0,0-5,5	728
Nº de Endoscopias/paciente	1,0	2,2	0,0	0,0-1,0	184
Nº de Radiografías Tórax/paciente	3,8	4,8	2,0	0,0-6,0	677
Nº de TACs/paciente	1,2	2,2	0,0	0,0-2,0	224
Nº de Ingresos/paciente	2,2	3,3	1,0	1,0-3,0	393

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

Cuando se ajusta el número de pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento se objetiva una media de consultas hospitalarias por año de seguimiento de $2,3 \pm 3,4$, con una mediana de 0,6 consultas/año, siendo las pruebas solicitadas con mayor frecuencia las radiografías de tórax (Me: 2,0 radiografías/año de seguimiento) (Figura 51, Tabla 35).

Figura 51: Pruebas, exploraciones e ingresos por paciente y año de seguimiento

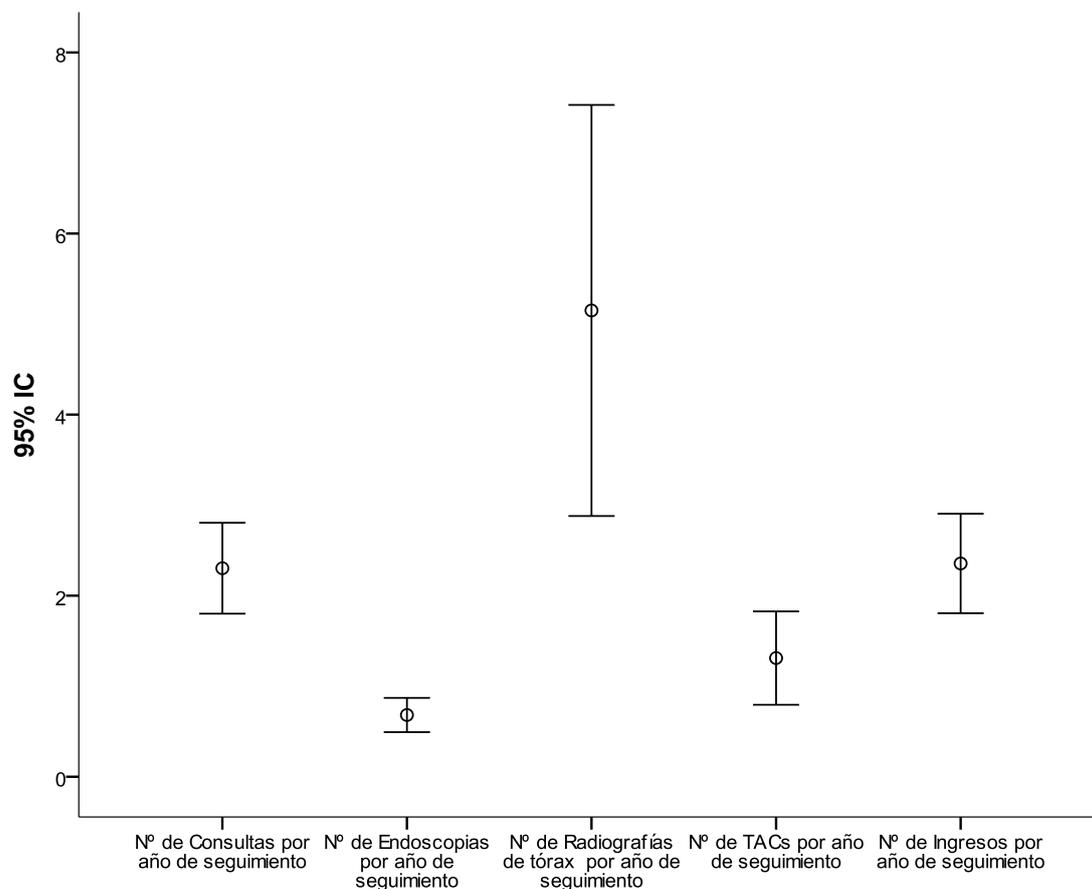


Tabla 35: Pruebas, exploraciones e ingresos por paciente y año de seguimiento

Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI
Nº de Consultas/paciente/año	2,3	3,4	0,6	0,0-3,6
Nº de Endoscopias/paciente/año	0,7	1,3	0,0	0,0-0,9
Nº de Radiografías Tórax/paciente/año	5,2	15,4	2,0	2,0-5,6
Nº de TACs/paciente/año	1,3	3,5	0,0	0,0-1,7
Nº de Ingresos/paciente/año	2,4	3,7	1,2	0,0-3,4

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

Tradicionalmente, el fundamento del tratamiento curativo para el cáncer de esófago ha sido la cirugía (esofagectomía), por ello se han estudiado por separado las pruebas, exploraciones e ingresos en el seguimiento de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

Durante su seguimiento estos pacientes han generado un total de 452 consultas hospitalarias, 377 radiografías de tórax, 176 ingresos, 125 endoscopias y 112 TACs. El número medio de consultas, pruebas realizadas e ingresos por paciente se muestra en la Figuras 52 y Tabla 36.

Figura 52: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

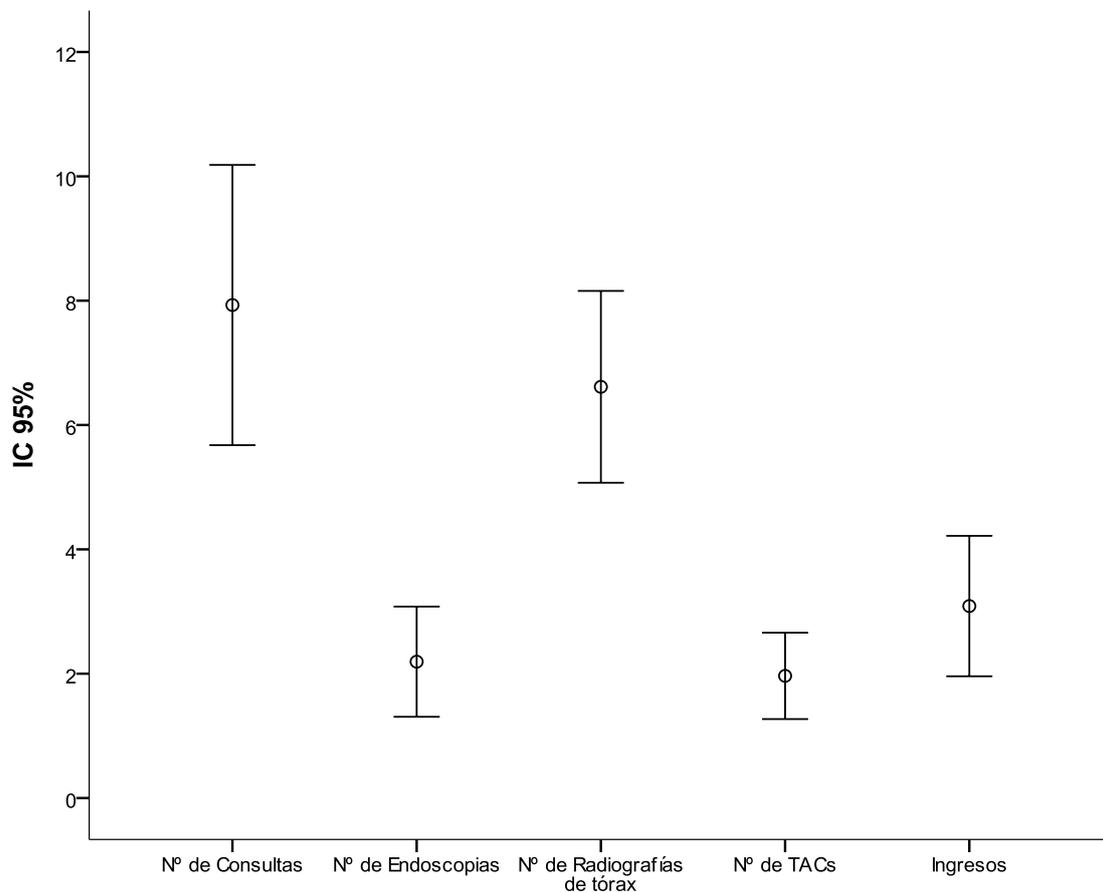


Tabla 36: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI	Suma
Nº de Consultas/paciente	7,9	8,5	5,0	2,0-13,5	452
Nº de Endoscopias/paciente	2,2	3,3	1,0	0,0-3,0	125
Nº de Radiografías Tórax/paciente	6,6	5,8	7,0	1,5-10,0	377
Nº de TACs/paciente	2,0	2,6	1,0	0,0-3,0	112
Nº de Ingresos/paciente	3,1	4,3	2,0	0,0-4,0	176

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

Al ajustar el número de pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento la media de consultas hospitalarias por año de seguimiento es de $3,9 \pm 3,8$ consultas/año, con una mediana de 2,8 consultas por año de seguimiento. Las pruebas solicitadas con mayor frecuencia son las radiografías de tórax (Me: 2,5 radiografías/año de seguimiento) (Figura 53, Tabla 37).

Figura 53: Pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

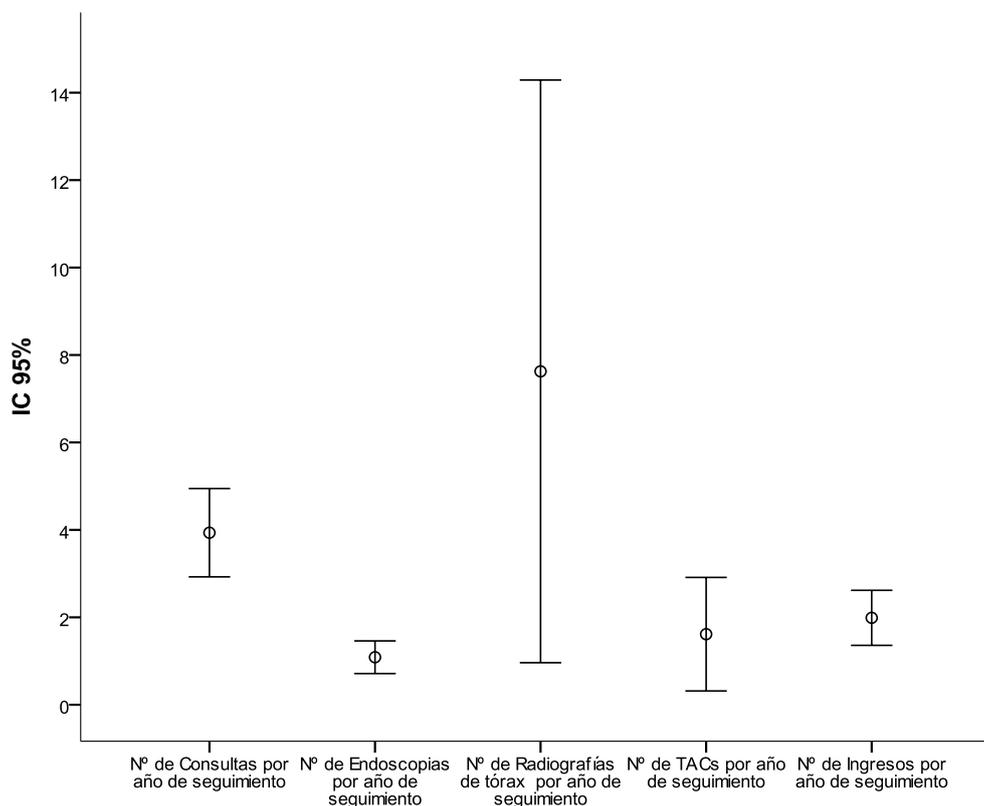


Tabla 37: Pruebas, exploraciones e ingresos por año de seguimiento en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI
Nº de Consultas/paciente/año	3,9	3,8	2,8	0,9-6,1
Nº de Endoscopias/paciente/año	1,1	1,4	0,8	0,0-1,6
Nº de Radiografías Tórax/paciente/año	7,6	25,1	2,5	0,3-7,6
Nº de TACs/paciente/año	1,6	4,9	0,5	0,0-1,5
Nº de Ingresos/paciente/año	2,0	2,4	1,2	0,0-3,3

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

Considerando que la estrategia de seguimiento es más intensiva una vez que se produce un evento en el seguimiento se ha estudiado el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva local, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), para así evitar sobreestimar el número de pruebas, exploraciones e ingresos realizados durante el seguimiento de estos pacientes.

Durante su seguimiento, estos pacientes han generado un total de 292 radiografías de tórax, 205 consultas hospitalarias, 109 ingresos, 96 endoscopias y 74 TACs (Figura 54, Tabla 38). El número medio de consultas, pruebas realizadas e ingresos por paciente y por paciente y año de seguimiento desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto se muestran en las Figura 55 y Tabla 39.

Así, la media de consultas hospitalarias por año de seguimiento es de $4,1 \pm 4,2$ consultas/año, con una mediana de 3,1 consulta por año de seguimiento.

Figura 54: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

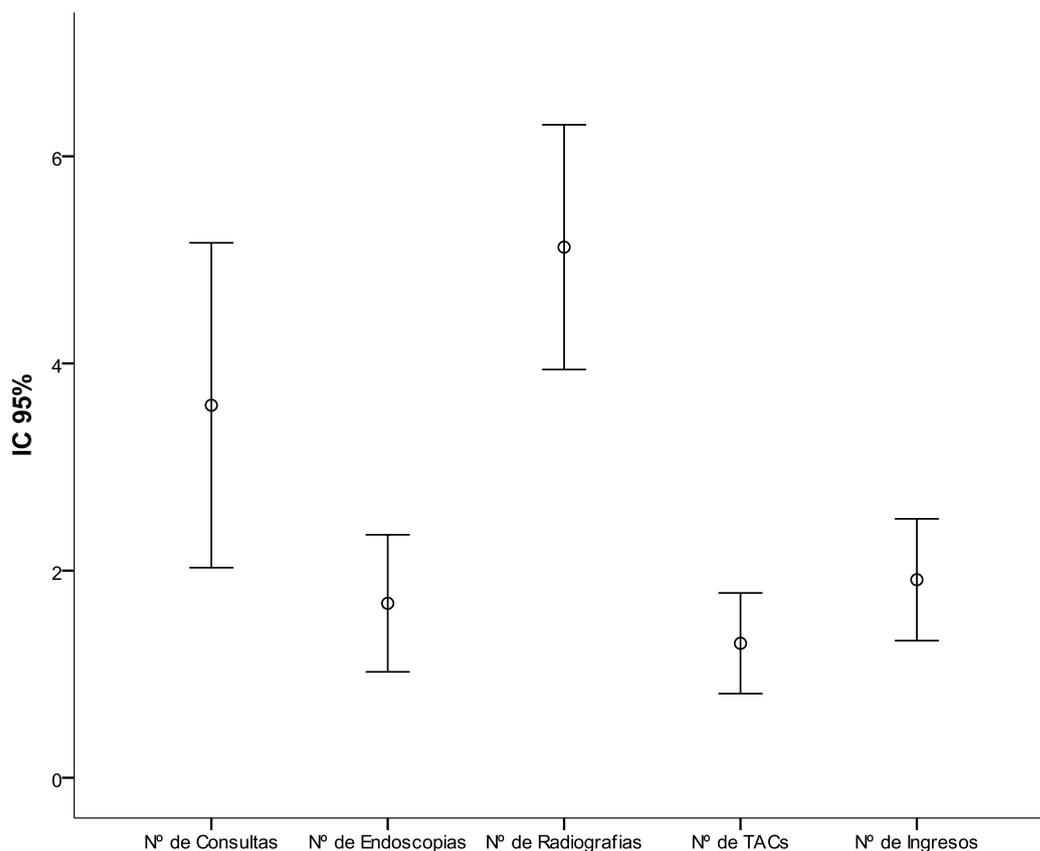


Tabla 38: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI	Suma
Nº de Consultas antes evento/paciente	3,6	5,9	1,0	0,0-4,0	205
Nº de Endoscopias antes evento/paciente	1,7	2,5	1,0	0,0-2,0	96
Nº de Radiografías Tórax antes evento/paciente	5,1	4,5	4,0	1,0-8,5	292
Nº de TACs antes evento/paciente	1,3	1,8	0,0	0,0-2,0	74
Nº de Ingresos antes evento/paciente	1,9	2,2	1,0	0,0-3,0	109

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

Figura 55: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento (recidiva local, metástasis o neoplasia de nueva aparición) en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa, por año de seguimiento

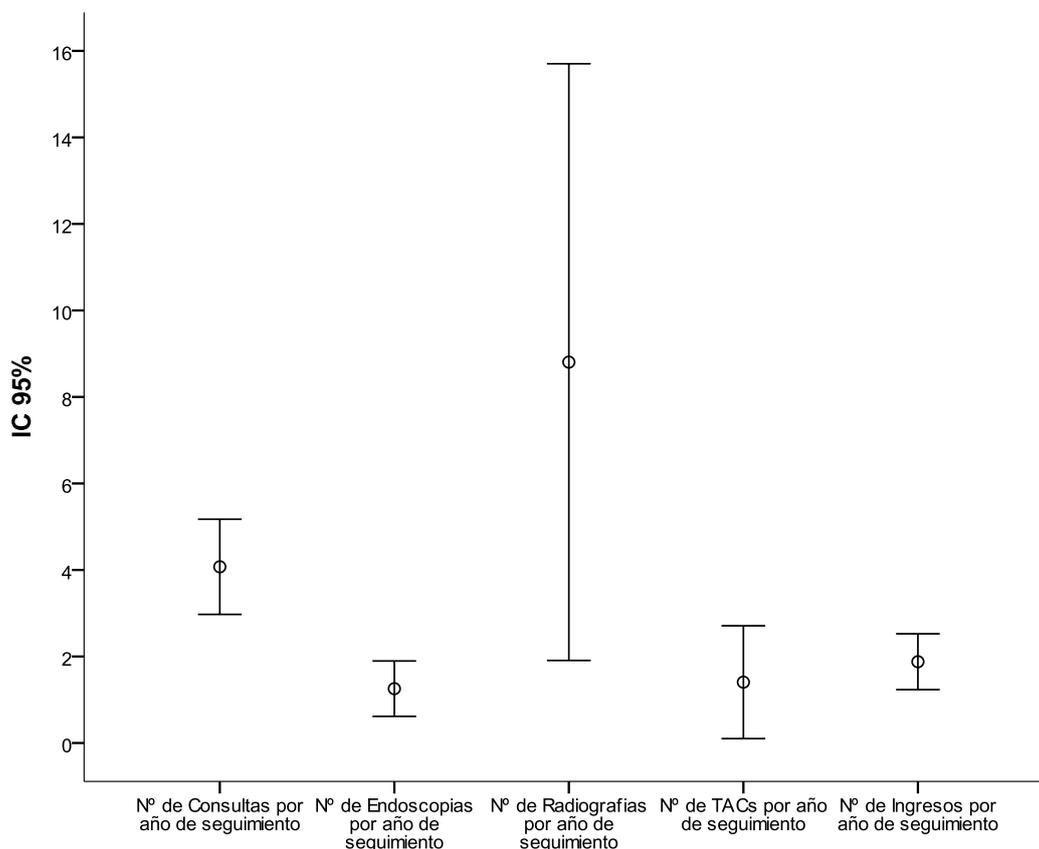


Tabla 39: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa, por año de seguimiento

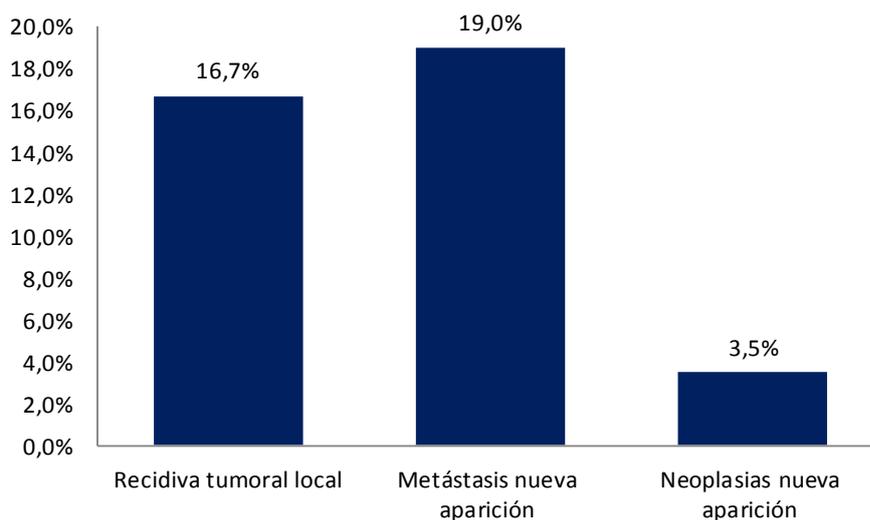
Pruebas, exploraciones e ingresos	Media	DT	Mediana	RI
Nº de Consultas antes evento/paciente/año	4,1	4,2	3,1	0,7-5,9
Nº de Endoscopias antes evento/paciente/año	1,3	2,4	0,3	0,0-1,4
Nº de Radiografías Tórax antes evento/paciente/año	8,8	26,0	2,3	0,3-8,1
Nº de TACs antes evento/paciente/año	1,4	4,9	0,0	0,0-0,9
Nº de Ingresos antes evento/paciente/año	1,9	2,4	1,0	0,0-3,0

DT: desviación típica; RI: rango intercuartílico

5.3.6. Presencia de recidivas locales, metástasis y neoplasias de nueva aparición durante el seguimiento

Durante el tiempo de seguimiento de los pacientes se observaron un 16,7% de recidivas tumorales locales, un 3,5% de neoplasias de nueva aparición y como evento más frecuente metástasis de nueva aparición (19,0%) (Figura 56).

Figura 56: Eventos de nueva aparición durante el seguimiento



Las recidivas tumorales locales se localizaron en un 48,1% a nivel torácico superior y medio (20 a 30 cm desde los incisivos) y su manejo terapéutico fue fundamentalmente la radioterapia (46,7%) como se muestra en la Tabla 40.

Tabla 40: Recidivas tumorales locales y su manejo terapéutico

Recidivas tumorales y su manejo terapéutico	n	%	IC 95%
Recidiva tumoral local	29	16,7	10,8-22,5
Localización de la recidiva local			
Cervical	5	18,5	6,3-38,1
Torácico superior 20 a 25cm desde incisivos	7	25,9	7,5-44,3
Torácico medio >25 a 30 cm desde incisivos	6	22,2	8,6-42,3
Torácico inferior >30 a 40 cm desde incisivos	5	18,5	6,3-38,1
Esófago distal / Unión esofagogástrica	3	11,1	2,4-29,2
Otros	1	3,7	0,1-19,0
Manejo terapéutico recidiva			
Radioterapia	7	46,7	21,3-73,4
Quimioterapia	4	26,7	7,8-55,1
Prótesis esofágica	3	20,0	4,3-48,1
Rdt + Qmt	1	6,7	0,2-32,0

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Se pudieron documentar un total de 33 metástasis de nueva aparición durante el tiempo de seguimiento, localizadas fundamentalmente a nivel pulmonar (48,5%) y óseo (39,4%). El manejo terapéutico de las nuevas metástasis, como se observa en la Tabla 41, fue mayoritariamente la radioterapia (75,0%).

Tabla 41: Metástasis de nueva aparición y su manejo terapéutico

Metástasis de nueva aparición y su manejo terapéutico	n	%	IC 95%
Metástasis nueva aparición	33	19,0	12,9-25,1
Localización nuevas metástasis			
Pulmonares	16	48,5	29,9-67,1
Óseas	13	39,4	21,2-57,6
Hepáticas	10	30,3	13,1-47,5
Ganglionares	3	9,1	1,9-24,3
Cerebrales	2	6,1	0,7-20,2
Pleurales	2	6,1	0,7-20,2
Traqueales	1	3,0	0,1-15,8
Pancreáticas	1	3,0	0,1-15,8
Renales	1	3,0	0,1-15,8
Retroperitoneales	1	3,0	0,1-15,8
Manejo terapéutico metástasis			
Cirugía	0	0,0	0,0-36,9
Radioterapia	6	75,0	34,9-96,8
Quimioterapia	2	25,0	3,2-65,1

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Se detectaron 5 neoplasias de nueva aparición cuyo tratamiento fue la cirugía (50,0%) o la radioterapia (50%). La localización de las mismas se detalla en la Tabla 42.

Tabla 42: Neoplasias de nueva aparición y su manejo terapéutico

Neoplasias de nueva aparición y su manejo terapéutico	n	%	IC 95%
Neoplasias nueva aparición	5	2,9	0,9-6,6
Localización neoplasia nueva aparición			
Mejilla	1	0,6	0,0-3,2
Paladar blando	1	0,6	0,0-3,2
Próstata	1	0,6	0,0-3,2
Suelo boca	1	0,6	0,0-3,2
Vejiga	1	0,6	0,0-3,2
Manejo terapéutico nuevas neoplasias			
Cirugía	2	50,0	6,8-93,2
Radioterapia	2	50,0	6,8-93,2
Quimioterapia	0	0,0	0,0-52,2

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Teniendo en cuenta los distintos patrones de recidiva tumoral, 21 pacientes presentaron metástasis de nueva aparición (12,1%), 17 pacientes recidiva tumoral local (9,8%) y 12 pacientes (6,9%) presentaron ambos tipos de recidiva (recidiva local y metástasis de nueva aparición). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la presencia de alguna recidiva (recidiva local y/o metástasis de nueva aparición) fue de $13,8 \pm 12,4$ meses con una mediana de 10,3 meses (rango: 0,7-56,0).

Al analizar el patrón de recidiva en aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa se observa que 11 pacientes (20,0%) presentaron metástasis de nueva aparición, 10 pacientes (18,2%) presentaron una recidiva tumoral local y 7 pacientes (12,7%) ambos eventos. En pacientes sometidos a cirugía con intención curativa, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la presencia de alguna recidiva (recidiva local y/o metástasis de nueva aparición) fue de $16,8 \pm 14,9$ meses con una mediana de 11 meses (rango: 1,8-56,0).

Del total de 28 recidivas detectadas en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa, un 28,6% fueron detectadas en los primeros 6 meses de seguimiento, el 53,6% a los 12 meses, el 82,1% a los 24 meses y el 100% a los 56 meses (4 años y 8 meses) de seguimiento.

5.4. Análisis de supervivencia

5.4.1. Supervivencia global

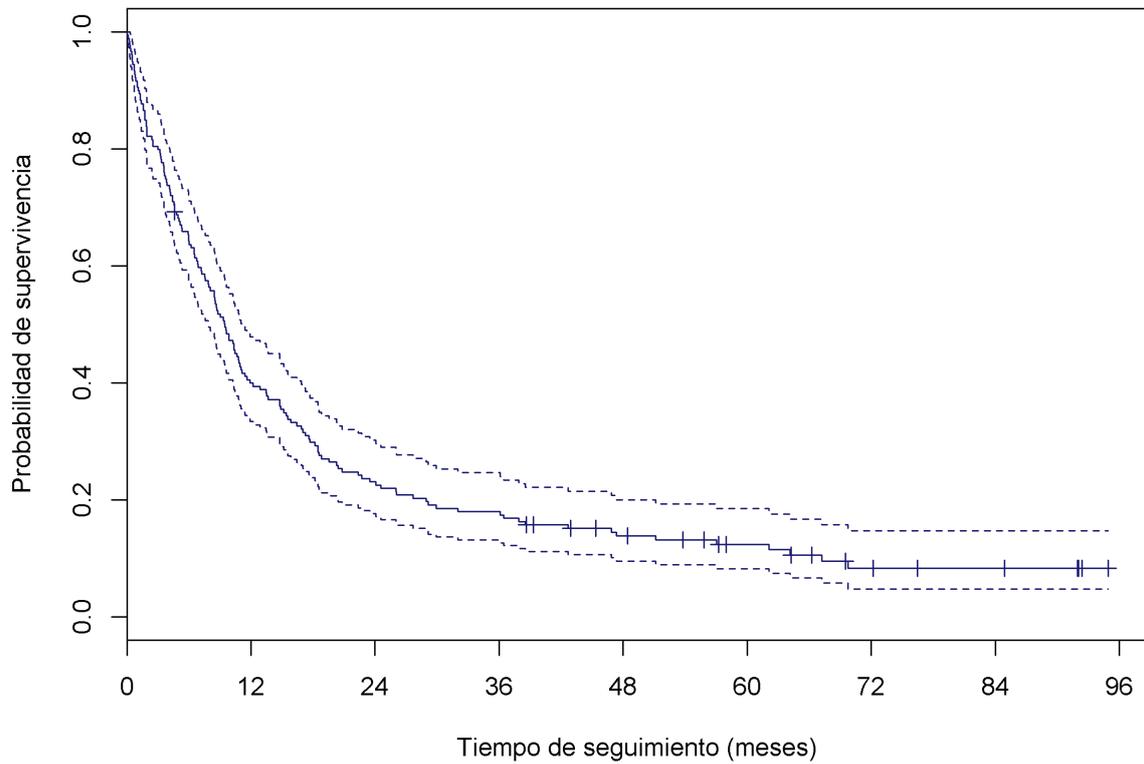
La probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago, considerando todas las causas de fallecimiento, fue del 64,2% a los 6 meses, 40,0% al año, 18,0% a los 3 años y del 12,4% a los 5 años (Tabla 43). En la Figura 57 se pueden apreciar estos cambios, la probabilidad de supervivencia se reduce de forma rápida a lo largo del primer año tras el diagnóstico disminuyendo de forma más paulatina a partir de ese momento.

Tabla 43: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Resumen de las principales fechas postdiagnóstico (Método de Kaplan-Meier)

Tiempo	Probabilidad de Supervivencia (%)	IC 95%
1 mes	91,6	(87,7-95,8)
2 meses	82,1	(76,7-87,9)
3 meses	80,4	(74,8-86,5)
4 meses	73,7	(67,6-80,5)
5 meses	68,1	(61,7-75,3)
6 meses	64,2	(57,6-71,6)
7 meses	59,7	(52,9-67,3)
8 meses	56,3	(49,5-64,1)
9 meses	51,8	(45,0-59,7)
12 meses	40,0	(33,4-47,9)
18 meses	29,8	(23,8-37,4)
2 años	23,1	(17,7-30,2)
3 años	18,0	(13,2-24,7)
4 años	13,8	(9,6-20,1)
5 años	12,4	(8,3-18,5)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Figura 57: Probabilidad de supervivencia global tras el diagnóstico de cáncer de esófago (Supervivencia global)



5.4.1.1. Análisis univariado

5.4.1.1.1. Análisis de supervivencia según el año de diagnóstico

En la Figura 58 se recoge la evolución de la probabilidad de supervivencia según el año de diagnóstico de los pacientes. Las líneas de cada uno de los períodos sigue una evolución similar e incluso se entrecruzan indicando la ausencia de diferencias ($p=0,473$). En la Tabla 44 se recogen las probabilidades de supervivencia para algunos tiempos seleccionados.

Figura 58: Probabilidad de supervivencia según el año de diagnóstico (Supervivencia global)

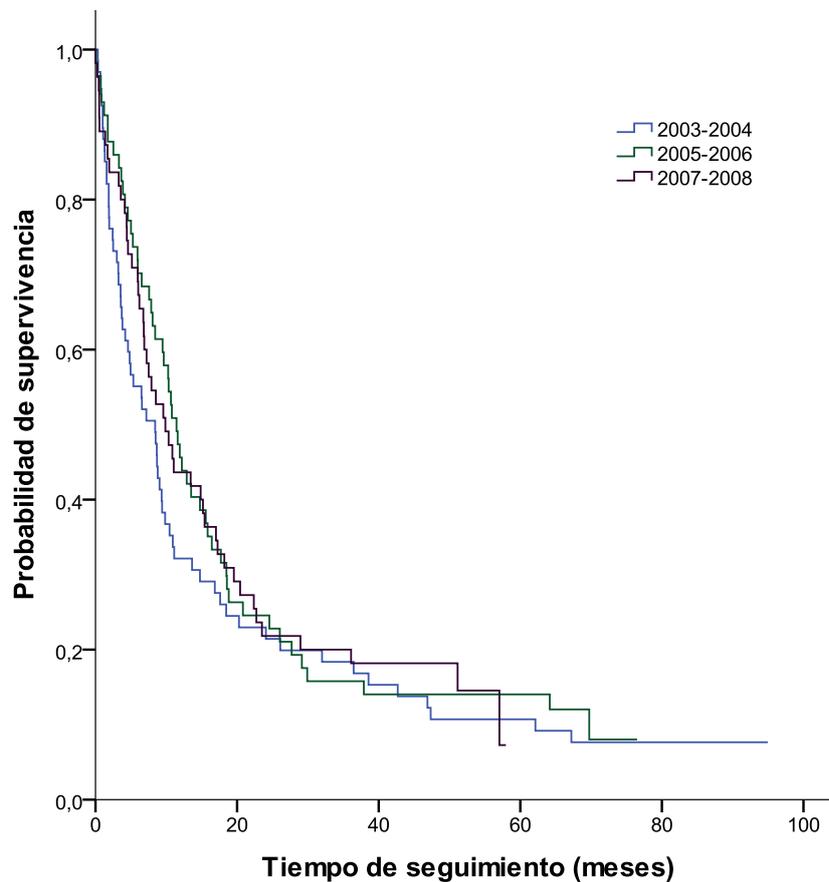


Tabla 44: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago según el año de diagnóstico (Método Kaplan-Meier)

Tiempo	2003-2004	2005-2006	2007-2008
1 mes	92,5	93,0	89,1
2 meses	76,1	87,7	83,6
3 meses	73,1	86,0	83,6
4 meses	62,7	80,7	80,0
5 meses	56,6	77,2	72,7
6 meses	55,1	70,2	69,1
12 meses	32,1	45,6	43,6
18 meses	26,0	31,6	32,7
2 años	23,0	24,6	21,8
3 años	18,4	15,8	20,0
5 años	10,7	14,0	-

p=0,473

5.4.1.1.2. Análisis de supervivencia según el sexo y la edad

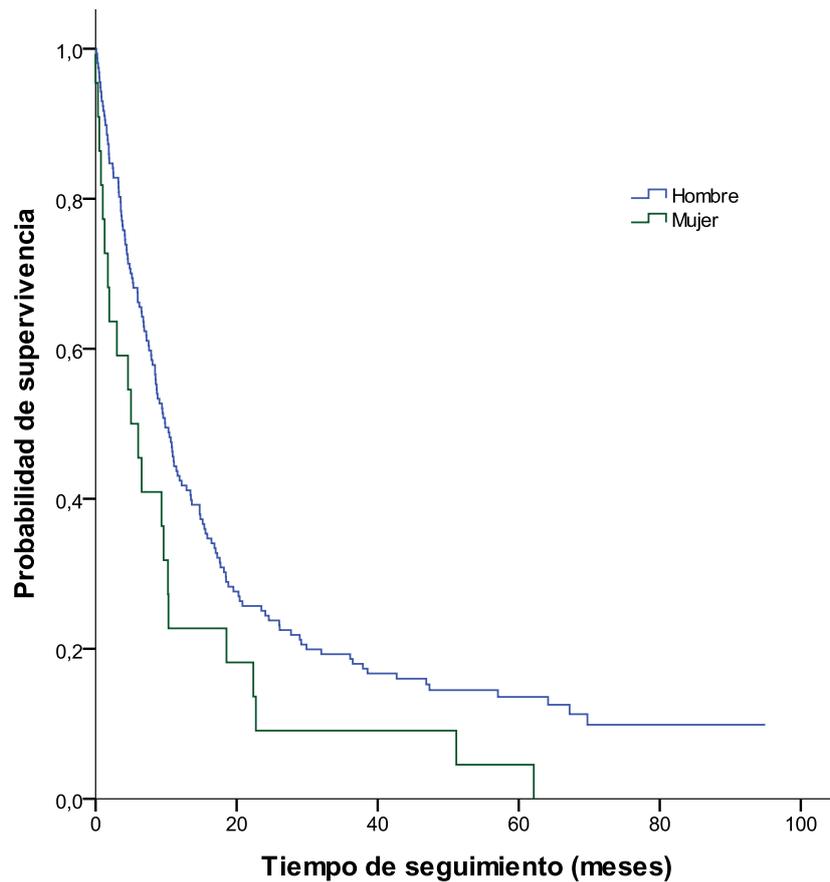
La relevancia que el sexo pudiese tener sobre la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago se aprecia en la Tabla 45. Se encontró un peor pronóstico en el sexo femenino como se evidencia en la Figura 59.

Tabla 45: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según el sexo

Mortalidad global							
Sexo	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Hombre	66,2	42,4	19,3	13,6	-	1	-
Mujer	50,0	22,7	9,1	4,5	0,023	1,690	(1,075-2,655)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Figura 59: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago. Análisis según el sexo



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los pacientes según la edad tras el diagnóstico de cáncer de esófago ($p=0,150$) según muestra la Tabla 46.

Tabla 46: Edad de los pacientes según mortalidad global

	Mortalidad global								p	HR	IC 95% (HR)
	No fallecido				Sí fallecido						
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me			
Edad	20	62,6	9,5	64,5	159	64,3	11,4	64,0	0,150	1,010	(0,996-1,025)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Estratificando la edad según la mediana de 64,5 años, se ve que no existen diferencias en el pronóstico ($p=0,625$) tal y como se aprecia en la Figura 60 donde las líneas siguen una evolución prácticamente idéntica así como en los resultados de la Tabla 47.

Figura 60: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según la edad

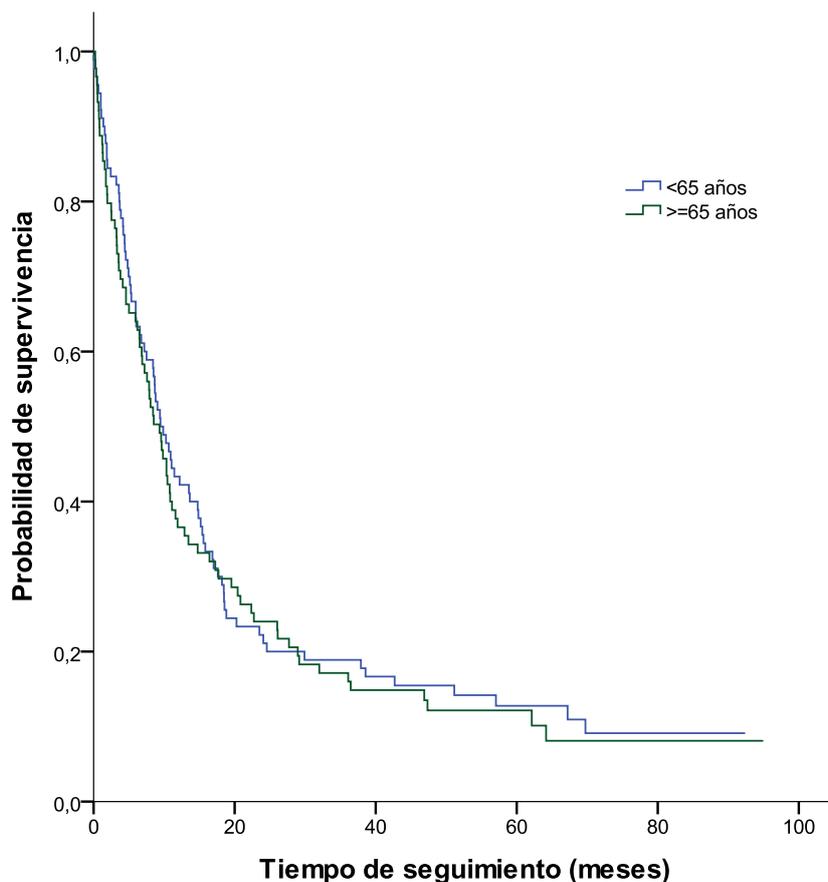


Tabla 47: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según la edad

Mortalidad global							
Edad	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
<65 años	64,4	43,3	18,9	12,8	-	1	-
≥65 años	64,0	36,6	17,1	12,2	0,625	1,081	(0,791-1,476)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.3. Análisis de supervivencia según factores de riesgo y comorbilidad

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de fallecer en cuanto al IMC de los pacientes, presentando ambos grupos una mediana en rango de normalidad (No fallecidos=24,5 vs. 24,1=Sí fallecidos) (Tabla 48).

Tabla 48: IMC de los pacientes según mortalidad global

Mortalidad global											
	No fallecido				Sí fallecido				p	HR	IC 95% (HR)
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me			
IMC	9	23,9	4,3	24,5	61	24,4	4,0	24,1	0,597	1,019	(0,950-1,093)

IMC: índice de masa corporal; DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Estudiando el IMC de los pacientes de forma categorizada según la clasificación de la OMS se observa que el pronóstico de los pacientes con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) es ligeramente peor, aunque esta diferencia no llega a ser significativa ($p=0,069$) tal y como se aprecia en la Tabla 49.

Tabla 49: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según el IMC

Mortalidad global							
	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
IMC categorizado					0,069		
Infrapeso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	50,0	-	-	-	-	1	-
Normal ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$)	73,2	51,2	19,5	16,3	0,296	2,097	(0,392-21,538)
Sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$)	84,2	52,6	31,6	10,5	0,385	2,461	(0,322-18,784)
Obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	50,0	33,3	0,00	-	0,065	7,462	(0,884-62,974)

IMC: índice de masa corporal; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

A los cinco años tras el diagnóstico de cáncer de esófago la probabilidad de supervivencia en los pacientes con antecedentes de tabaquismo, alcoholismo o reflujo gastroesofágico era inferior a la de aquellos pacientes que no presentaban estos factores de riesgo, aunque estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas como se aprecia en la Figura 61 y Tabla 50.

Figura 61: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo

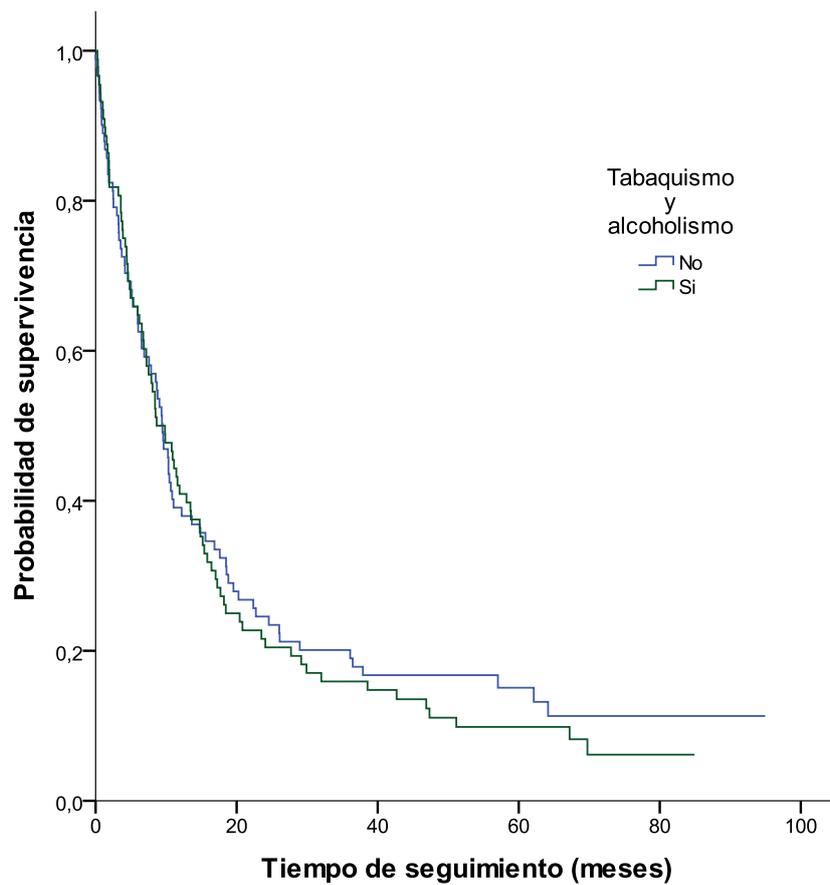


Tabla 50: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según antecedentes personales

Mortalidad global							
Antecedentes personales	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Tabaquismo							
No	63,4	31,7	19,5	15,6	-	1	-
Sí	64,4	42,5	17,6	11,2	0,979	0,995	(0,686-1,443)
Alcoholismo							
No	64,5	40,0	20,6	16,8	-	1	-
Sí	64,0	40,0	16,0	9,1	0,407	1,143	(0,834-1,566)
Tabaquismo y Alcoholismo							
No	63,6	39,1	20,1	15,1	-	1	-
Sí	64,8	40,9	15,9	9,8	0,628	1,080	(0,791-1,474)
Reflujo Gastroesofágico							
No	66,2	40,3	18,7	12,8	-	1	-
Sí	57,5	39,2	15,7	10,5	0,451	1,154	(0,795-1,675)
Acalasia							
No	63,8	39,3	17,1	11,3			
Sí	-	-	-	-	-	-	-
Antec. Familiares							
Cáncer							
No	64,4	40,4	18,2	12,5			
Sí	50,0	-	-	-	-	-	-

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Los pacientes fallecidos tienen una mayor puntuación media en el Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (No fallecidos= $2,4\pm 1,2$ vs. $3,3\pm 1,8$ =Sí fallecidos) ($p=0,001$) (Figura 62, Tabla 51).

Figura 62: Score de Charlson ajustado por edad según mortalidad global

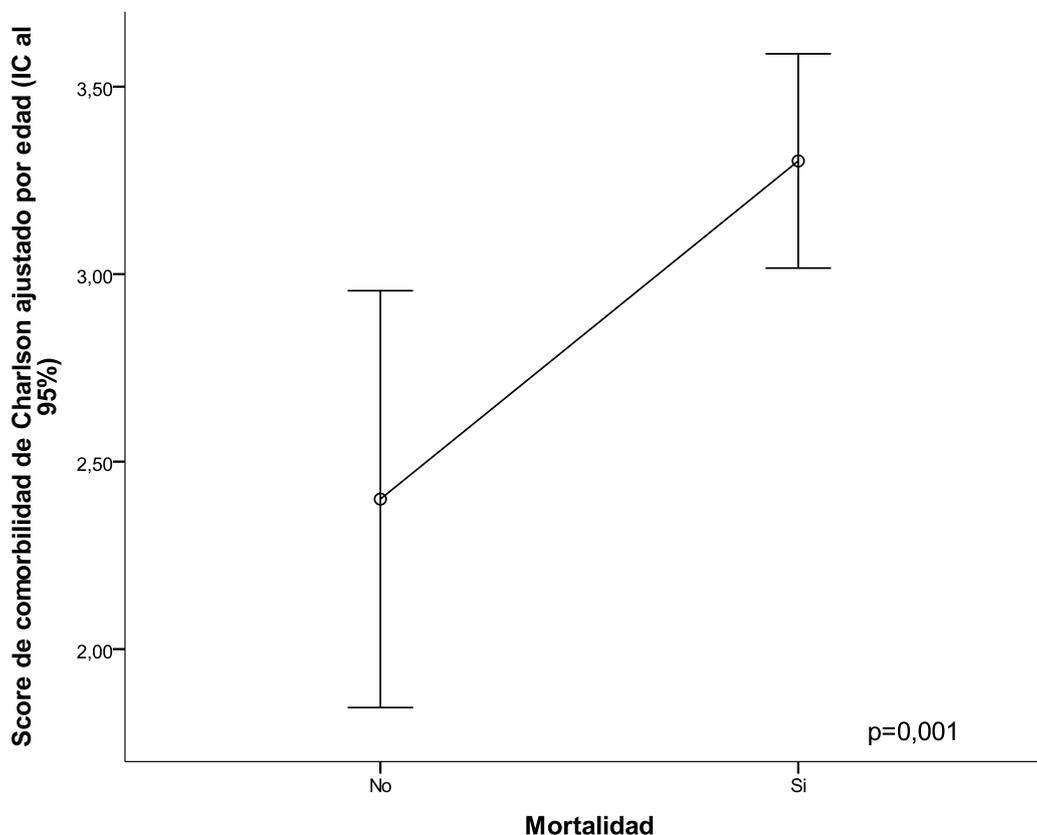


Tabla 51: Score de Charlson según mortalidad global

Mortalidad global											
Charlson	No fallecido				Sí fallecido						
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me	p	HR	IC 95% (HR)
Charlson	20	0,6	0,8	0,0	159	1,3	1,4	1,0	<0,001	1,245	(1,108-1,400)
Charlson ajustado edad	20	2,4	1,2	2,0	159	3,3	1,8	3,0	0,001	1,169	(1,070-1,277)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

En la Tabla 52 se aprecia como la probabilidad de supervivencia es menor, en un mismo punto del seguimiento, según aumenta el Índice de comorbilidad de Charlson.

Tabla 52: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según Score de Charlson

Mortalidad global							
Charlson	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Charlson					0,002		
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	74,7	42,7	21,4	15,8	-	1	-
Baja comorbilidad (2 puntos)	46,2	38,5	19,2	10,3	0,340	1,246	(0,793-1,957)
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	36,7	30,0	3,3	-	<0,001	2,114	(1,401-3,191)
Charlson ajustado por edad					0,032		
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	89,7	48,3	24,1	14,5	-	1	-
Baja comorbilidad (2 puntos)	70,3	54,1	27,0	21,3	0,884	0,961	(0,565-1,636)
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	55,7	33,2	13,5	8,8	0,062	1,518	(0,980-2,351)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.4. Análisis de supervivencia según características clínicas

El pronóstico de los pacientes que al diagnóstico presentaban pérdida de peso es peor ($p=0,005$) tal y como se observa en la Figura 63 y Tabla 53.

Figura 63: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según pérdida de peso al diagnóstico

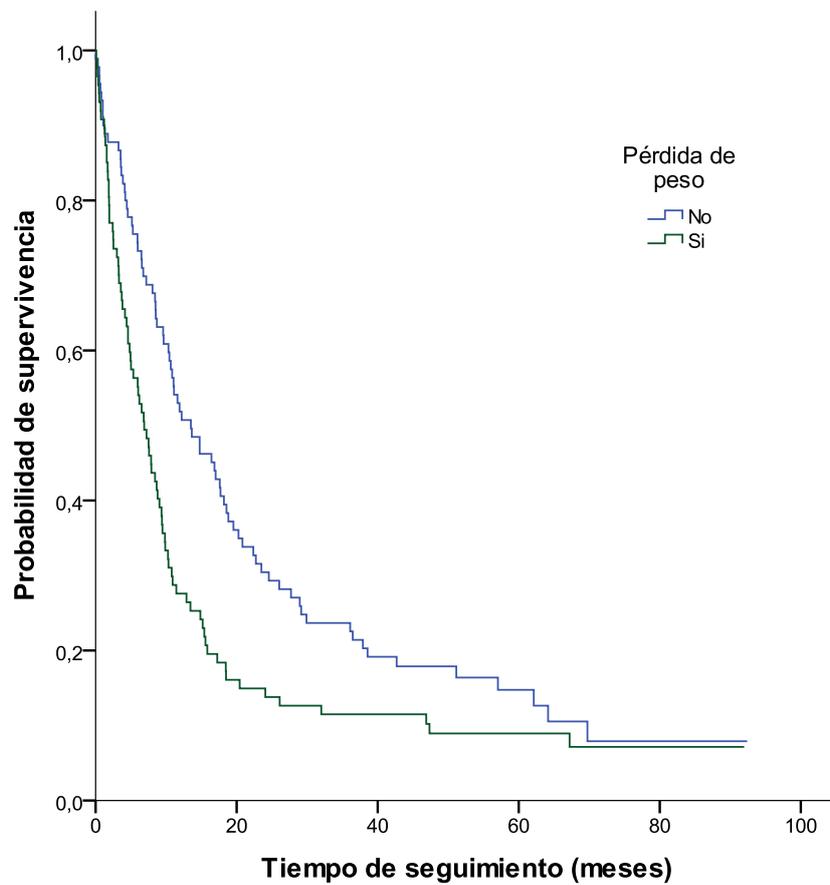


Tabla 53: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según síntomas y/o signos al diagnóstico

Mortalidad global							
Síntomas y/o signos	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Disfagia							
No	62,5	40,6	12,5	12,5	-	1	-
Sí	64,8	39,7	18,8	11,7	0,746	0,936	(0,625-1,400)
Pérdida peso/Sd. General							
No	73,3	51,9	23,7	14,8	-	1	-
Sí	55,2	27,6	11,5	8,9	0,005	1,569	(1,145-2,149)
Dolor retroesternal							
No	64,9	39,9	19,3	12,8			
Sí	60,0	40,0	5,0	-	-	-	-
Vómitos							
No	65,8	42,8	19,2	12,7			
Sí	52,6	15,8	5,3	-	-	-	-
Anemia ferropénica							
No	65,2	40,1	18,2	11,8			
Sí	5,63	37,5	12,5	12,5	-	-	-
Afonía/Disfonía							
No	64,8	40,4	17,1	11,6			
Sí	58,3	33,3	25,0	16,7	-	-	-
Odinofagia							
No	65,0	41,3	17,6	12,1			
Sí	54,5	18,2	18,2	0,0	-	-	-
Tos							
No	65,1	39,9	17,0	11,0			
Sí	40,0	40,0	40,0	0,0	-	-	-
Hemorragia digestiva							
No	66,2	41,0	18,2	12,3			
Sí	-	-	-	-	-	-	-
Fístula traqueo-bronquial							
No	65,5	40,6	18,0	12,1			
Sí	-	-	-	-	-	-	-
Neumonía por aspiración							
No	64,4	39,9	17,7	11,9			
Sí	-	-	-	-	-	-	-

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.5. Análisis de supervivencia según localización del tumor

En la Figura 64 se aprecia como los tumores localizados en el esófago distal tienen peor pronóstico. En la Tabla 54 se detallan las probabilidades de supervivencia para distintos tiempos y localizaciones del tumor. La probabilidad de supervivencia tras diagnóstico de cáncer de esófago distal es inferior a cualquier otra localización

Figura 64: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según localización tumoral

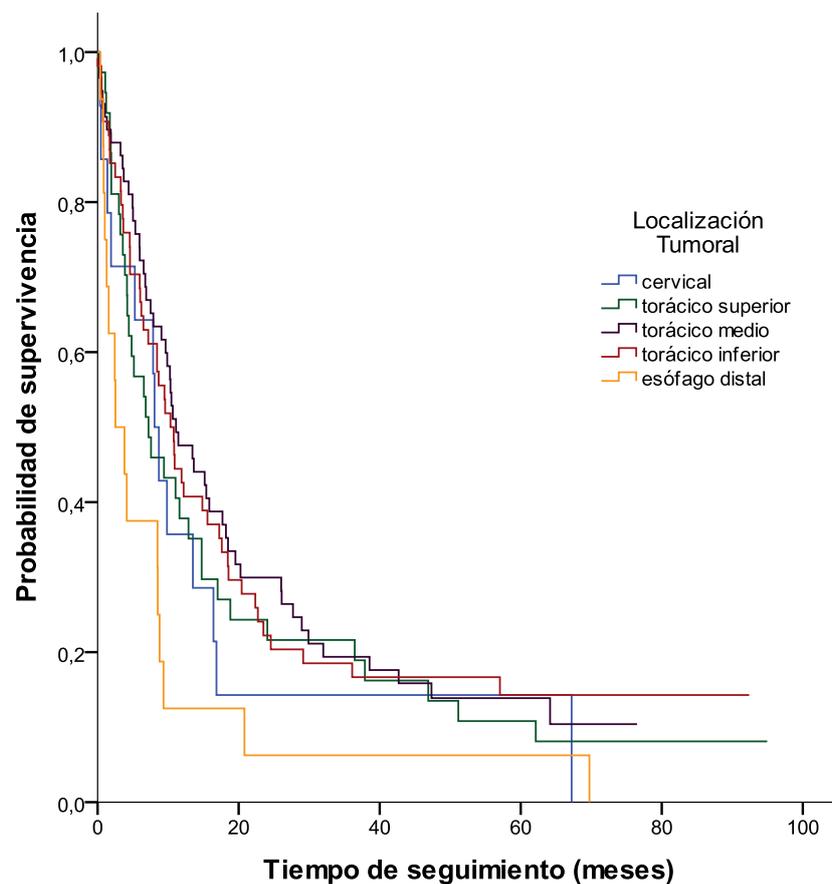


Tabla 54: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según localización tumoral

Mortalidad global							
Localización tumoral	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Localización tumoral					0,044		
Cervical	64,3	35,7	14,3	0,0	-	1	-
Torácico superior	56,8	37,8	21,6	10,8	0,673	0,871	(0,459-1,652)
Torácico medio	72,2	47,6	19,4	13,9	0,273	0,711	(0,386-1,310)
Torácico inferior	68,5	42,6	18,5	14,3	0,337	0,739	(0,399-1,370)
Esófago distal	37,5	12,5	6,3	0,0	0,177	1,659	(0,796-3,458)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.6. Análisis de supervivencia según diagnóstico de anatomía patológica

En la Figura 65 se observa que aquellos pacientes diagnosticados como AC del esófago tienen a lo largo de todo el período de seguimiento peor pronóstico que aquellos diagnosticados de CCE ($p=0,042$). En la Tabla 55 se detallan las probabilidades de supervivencia para diferentes tiempos según el diagnóstico de anatomía patológica. La probabilidad de supervivencia tras sufrir un CCE de esófago es superior a los AC y en ocasiones la duplica.

Figura 65: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según diagnóstico de anatomía patológica

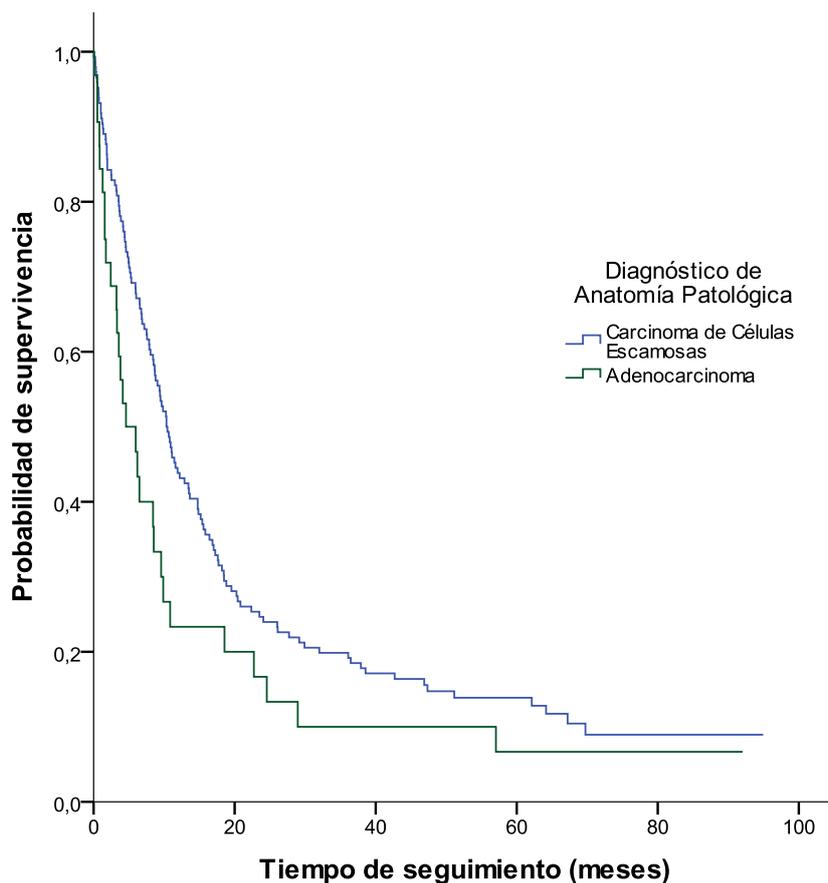


Tabla 55: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según diagnóstico de anatomía patológica

Mortalidad global							
Diagnóstico de Anatomía Patológica	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
	CCE	67,8	43,8	19,9			
AC	46,7	23,3	10,0	-	0,042	1,521	(1,015-2,279)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.7. Análisis de supervivencia según clasificación TNM

El sistema más utilizado para valorar la extensión de la enfermedad es la clasificación TNM. La probabilidad de supervivencia para los diferentes estadios se muestra en la Tabla 56. La diferencia entre los diferentes estratos es muy significativa ($p < 0,001$) y tiene un carácter progresivo, es decir, a mayor estrato peor pronóstico. En la Figura 66 podemos observar las grandes diferencias existentes entre aquellos pacientes con TNM IV (con metástasis) frente a los TNM no IV (sin metástasis).

Figura 66: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según clasificación TNM

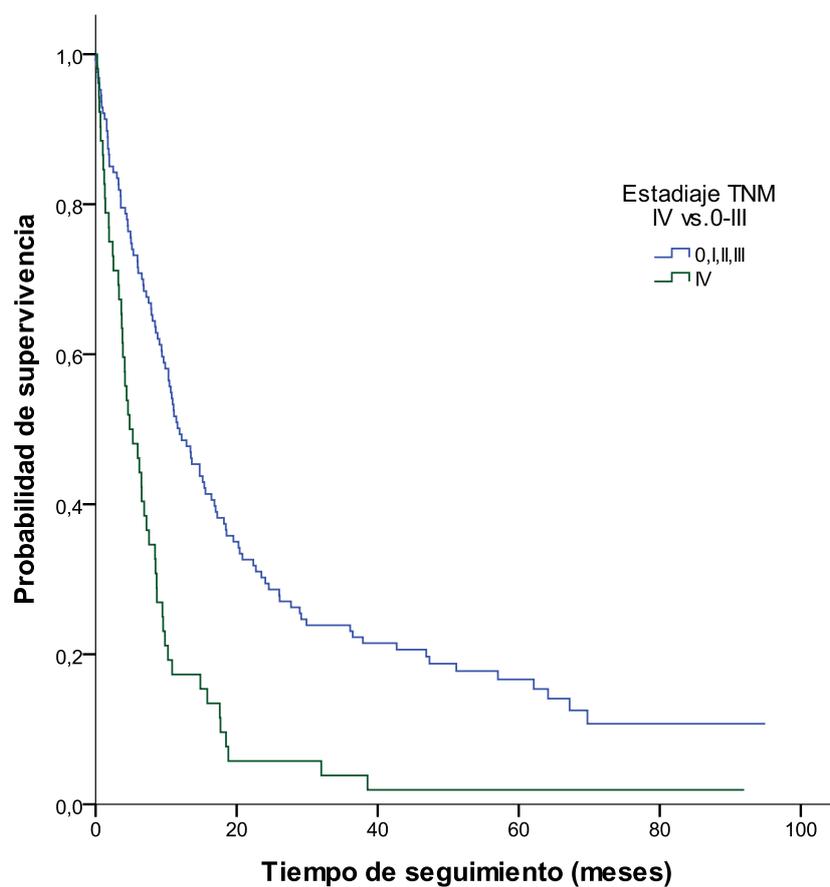


Tabla 56: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según clasificación TNM

Mortalidad global							
Estadaje TNM	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
TNM					<0,001		
Estadio 0	80,0	80,0	80,0	60,0	-	1	-
Estadio I	70,0	58,3	46,7	46,7	0,492	1,626	(0,406-6,510)
Estadio II	82,2	60,0	22,2	13,7	0,110	2,622	(0,804-8,554)
Estadio III	79,3	51,7	17,2	-	0,084	2,904	(0,866-9,739)
Estadio IV	46,2	17,3	3,8	-	0,002	6,672	(2,045-21,768)
TNM codificado							
Estadios 0, I, II	80,0	61,3	30,6	23,0	-	1	-
Estadios III, IV	58,0	29,6	8,6	-	<0,001	2,042	(1,409-2,957)
TNM codificado II							
Estadios 0, I, II, III	71,6	49,3	23,9	16,7	-	1	-
Estadio IV	46,2	17,3	3,8	-	<0,001	2,296	(1,628-3,239)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.1.8. Análisis de supervivencia según manejo terapéutico

Las posibilidades de resección quirúrgica son claves a la hora de establecer el pronóstico. La Figura 67 y la Tabla 57 muestran las probabilidades de supervivencia según el manejo quirúrgico de la enfermedad.

En la Tabla 57 se muestran las distintas probabilidades de supervivencia. En aquellos pacientes en los que se puede llevar a cabo una cirugía las probabilidades de supervivencia se sitúan en torno al 18% a los 5 años. En caso contrario, la probabilidad no alcanza el 8% siendo estas diferencias claramente significativas ($p < 0,001$).

Figura 67: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según realización de cirugía

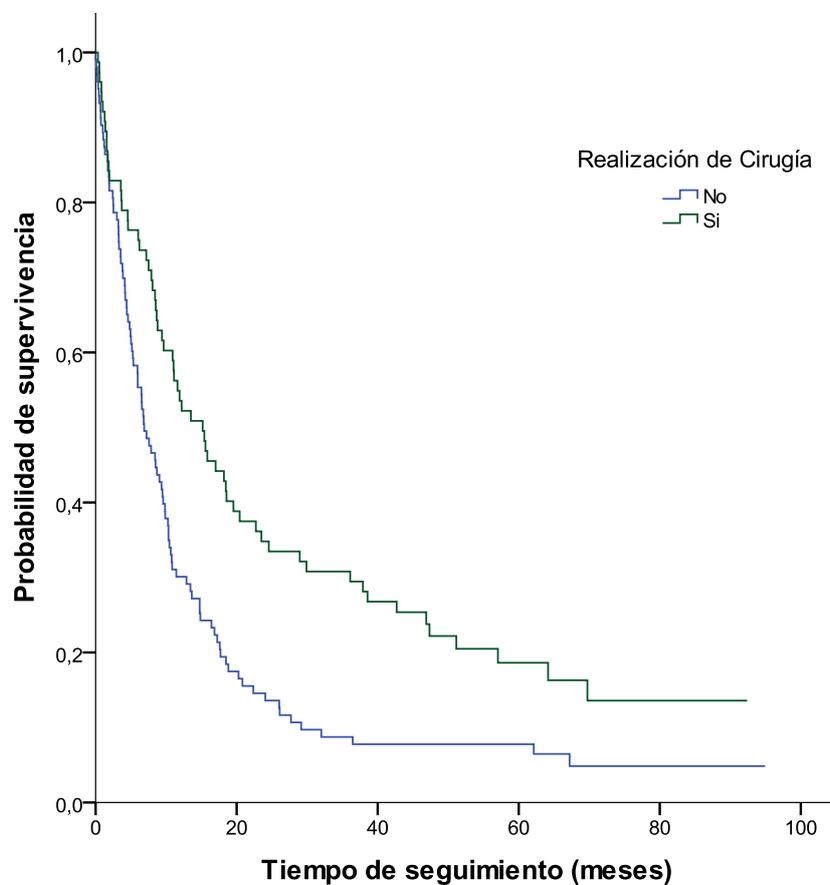


Tabla 57: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según manejo quirúrgico

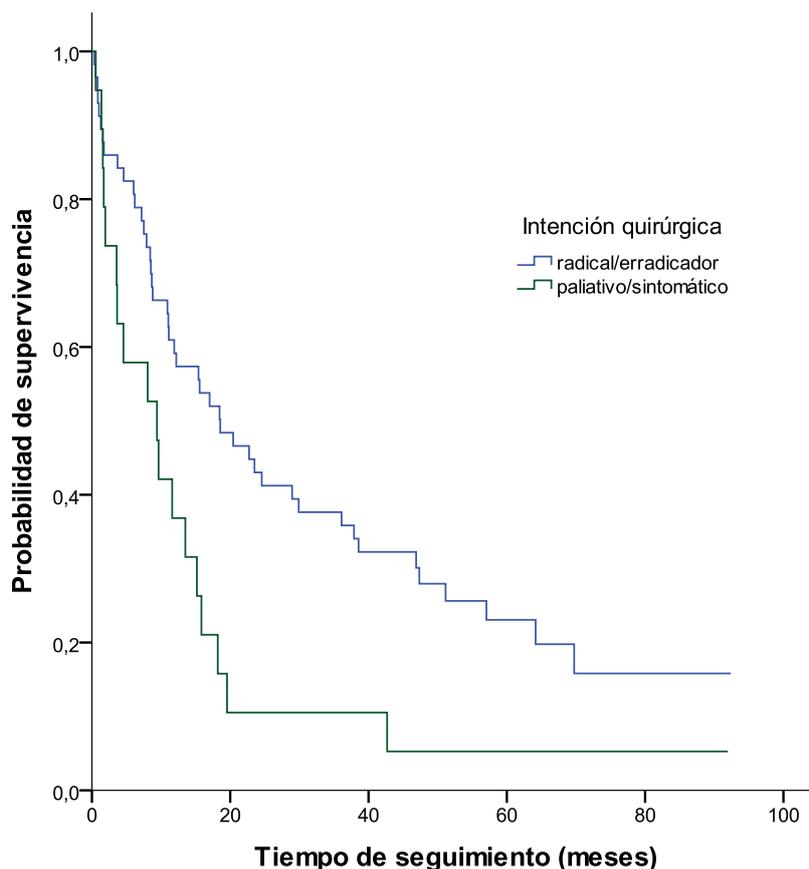
Mortalidad global							
Manejo Quirúrgico	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Realización de Cirugía							
No	55,3	30,1	8,7	7,8		1	
Si	76,3	53,6	30,8	18,6	<0,001	0,559	(0,404-0,772)
Tipo de Cirugía							
Urgente	66,7	66,7	16,7	-			
Programada	77,1	52,4	32,0	20,3	-	-	-
Intención Quirúrgica							
Radical / erradicador	82,5	59,2	37,6	23,1	-	1	-
Paliativo / sintomático	57,9	36,8	10,5	-	0,011	0,484	(0,276-0,848)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

La probabilidad de supervivencia es mayor a lo largo del período de seguimiento en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención radical tal y como se muestra en la Figura 68.

Figura 68: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según intención quirúrgica



La probabilidad de supervivencia es superior, de forma significativa ($p < 0,001$), en aquellos pacientes que reciben quimioterapia como se observa en la Figura 69.

En la Tabla 58 se muestran las distintas probabilidades de supervivencia según la administración o no de quimioterapia. En aquellos pacientes en los que se administra quimioterapia las probabilidades de supervivencia se sitúan en torno al 18% a los 5 años. En caso contrario, la probabilidad no alcanza el 9% siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Figura 69: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

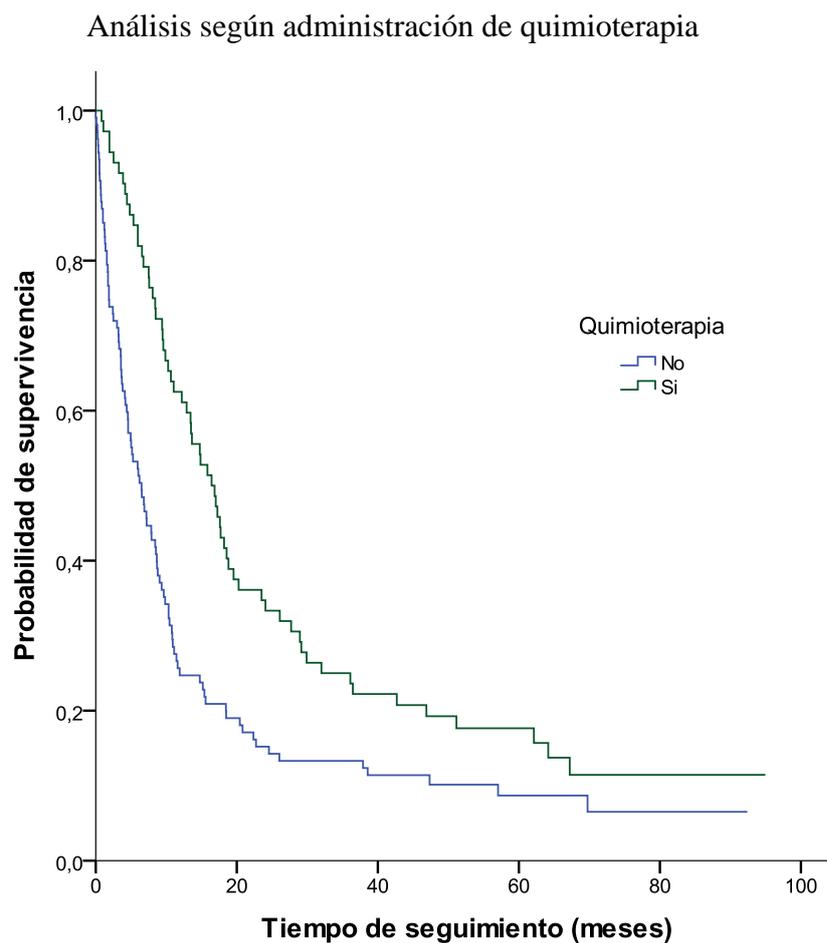


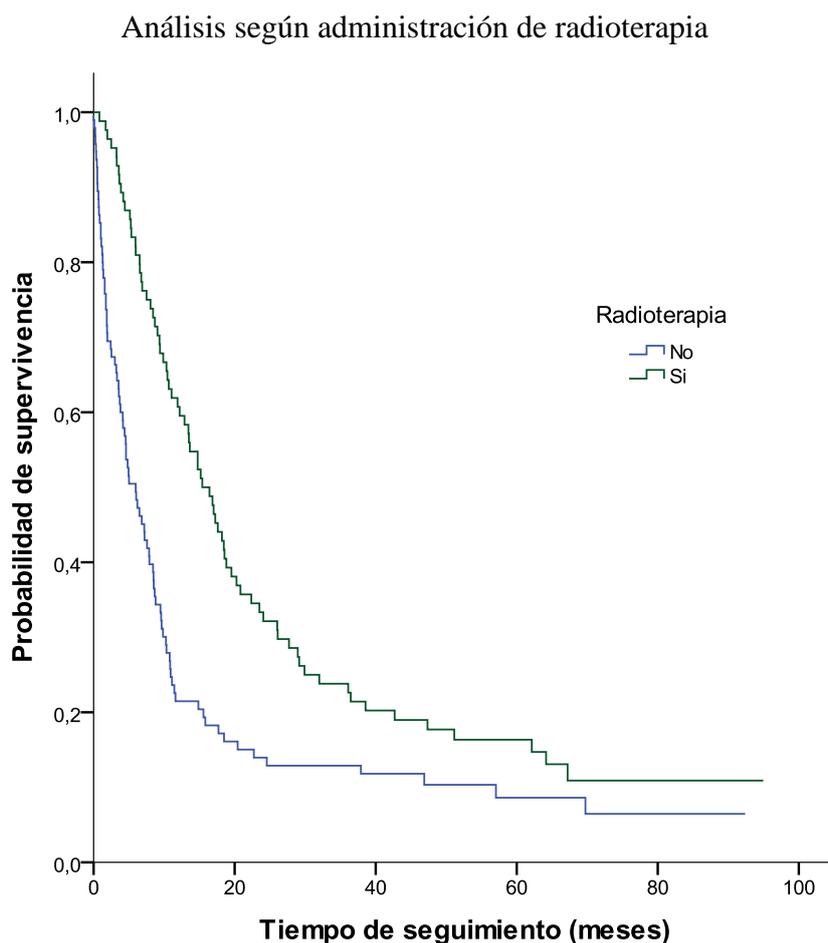
Tabla 58: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según administración de quimioterapia

Mortalidad global							
Quimioterapia	Probabilidad de Supervivencia				p	HR	IC 95% (HR)
	(%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Quimioterapia							
No	52,3	24,7	13,3	8,7			
Sí	81,9	62,5	25,0	17,7	<0,001	0,552	(0,400-0,761)
Tipo Quimioterapia					0,221		
Neoadyuvante	85,0	65,0	35,0	24,0	-	1	-
Adyuvante	100,0	100,0	25,0	-	0,922	0,947	(0,315-2,844)
Paliativa	76,5	50,0	14,7	11,8	0,115	1,632	(0,888-2,998)
Radical	85,7	78,6	35,7	26,8	0,786	0,899	(0,417-1,939)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

La probabilidad de supervivencia es superior, de forma significativa ($p < 0,001$), en aquellos pacientes que reciben radioterapia como se observa en la Figura 70.

En la Tabla 59 se muestran las distintas probabilidades de supervivencia según la administración o no de radioterapia. En aquellos pacientes en los que se administra radioterapia las probabilidades de supervivencia se sitúan en torno al 16% a los 5 años. En caso contrario, la probabilidad no alcanza el 9% siendo estas diferencias claramente significativas ($p < 0,001$).

Figura 70: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.**Tabla 59:** Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según administración de radioterapia

Mortalidad global							
Radioterapia	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Radioterapia							
No	49,4	21,5	12,9	8,6		1	
Sí	81,0	60,7	23,8	16,3	<0,001	0,527	(0,385-0,723)
Tipo Radioterapia					0,118		
Neoadyuvante	83,3	62,5	33,3	20,0	-	1	-
Adyuvante	100,0	87,5	25,0	-	0,945	1,029	(0,452-2,347)
Paliativa	72,2	47,2	13,9	11,1	0,110	1,578	(0,902-2,761)
Radical	87,5	81,3	37,5	30,0	0,426	0,747	(0,365-1,530)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Estudiando los tratamientos recibidos por los pacientes se observa que las probabilidades más altas de supervivencia, en los distintos tiempos de estudio, se dan en aquellos pacientes que reciben cirugía más quimioterapia y radioterapia, tal y como se observa en la Tabla 60.

Tabla 60: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.
Análisis según manejo terapéutico I

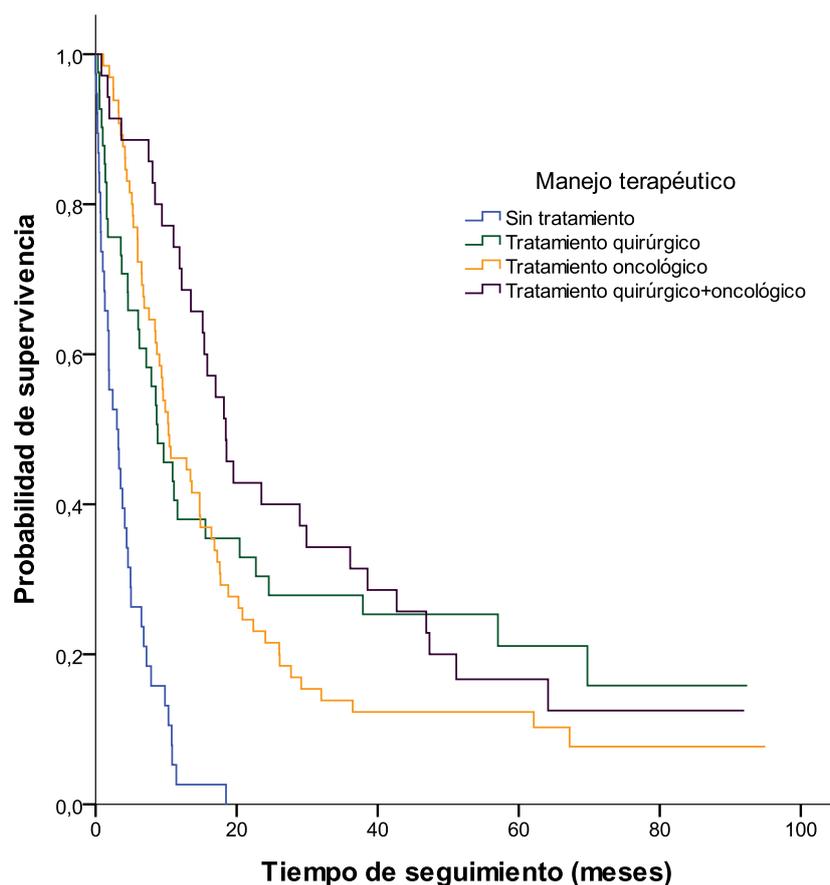
Manejo Terapéutico	Mortalidad global				p	HR	IC 95% (HR)
	Probabilidad de Supervivencia (%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
No tratamiento	26,3	2,6	-	-	-	1	-
Cirugía	65,9	38,0	27,9	21,1	<0,001	0,201	(0,121-0,335)
Quimioterapia	61,5	15,4	-	-	0,040	0,515	(0,273-0,970)
Radioterapia	63,2	26,3	-	-	<0,001	0,340	(0,192-0,604)
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	95,7	78,3	39,1	25,4	<0,001	0,127	(0,070-0,232)
Cirugía + Quimioterapia	66,7	66,7	33,3	-	0,015	0,228	(0,069-0,752)
Cirugía + Radioterapia	77,8	55,6	22,2	-	<0,001	0,252	(0,119-0,531)
Quimioterapia + Radioterapia	81,8	69,7	24,2	21,2	<0,001	0,166	(0,098-0,281)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Estudiando el manejo terapéutico de una forma más agrupada según el paciente recibiese tratamiento quirúrgico, tratamiento oncológico o ambos, se observa que existen claras diferencias en la probabilidad de supervivencia. Así, los pacientes que a los 5 años de seguimiento tienen unas probabilidades más altas de supervivencia son aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico (probabilidad de supervivencia=21,1%; $p<0,001$; HR=0,218; IC95%(HR)=0,132-0,361) seguidos por los que recibieron tratamiento quirúrgico más oncológico (probabilidad de supervivencia=16,7%; $p<0,001$; HR=0,171; IC95%(HR)= 0,102-0,286) (Figura 71, Tabla 61).

Figura 71: Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según manejo terapéutico

**Tabla 61:** Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago.

Análisis según manejo terapéutico II

Mortalidad global							
Manejo Terapéutico	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
	No tratamiento	26,3	2,6	-			
Tratamiento quirúrgico	65,9	38,0	27,9	21,1	<0,001	0,218	(0,132-0,361)
Tratamiento oncológico	72,3	46,2	13,8	12,3	<0,001	0,255	(0,165-0,393)
Tratamiento quirúrgico + oncológico	88,6	71,4	34,3	16,7	<0,001	0,171	(0,102-0,286)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.1.2. Estudio multivariado de supervivencia global

Tras ajustar por un análisis multivariado de regresión de Cox, con variables sociodemográficas y de comorbilidad, se objetiva que la probabilidad global de fallecer aumenta al ser mujer (HR=2,535; p=0,018) y a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,342; p=0,002), no modificándose con la edad ni con el IMC (Tabla 62).

Tabla 62: Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox I

Variabes	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,930	0,391	0,018	2,535	(1,177-5,460)
Edad	0,012	0,013	0,346	1,012	(0,987-1,038)
IMC	0,012	0,036	0,749	1,012	(0,942-1,086)
Score de Charlson	0,294	0,093	0,002	1,342	(1,118-1,610)

IMC: índice de masa corporal; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Cuando además se ajusta por variables clínicas como la pérdida de peso al diagnóstico se observa que la probabilidad global de fallecer aumenta al ser mujer (HR=3,100; p=0,005), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,357; p=0,001) y con la presencia de pérdida de peso al diagnóstico (HR=2,115; p=0,011) (Tabla 63).

Tabla 63: Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox II

Variabes	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	1,131	0,402	0,005	3,100	(1,410-6,812)
Edad	0,014	0,013	0,278	1,015	(0,988-1,041)
IMC	0,044	0,040	0,275	1,045	(0,966-1,131)
Score de Charlson	0,305	0,091	0,001	1,357	(1,135-1,622)
Pérdida de peso	0,749	0,296	0,011	2,115	(1,185-3,774)

IMC: índice de masa corporal; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al introducir en el análisis variables relacionadas con el tumor se objetiva que la probabilidad global de fallecer aumenta al ser mujer (HR=1,921; p=0,007), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,254; p<0,001), con la presencia de pérdida de peso al diagnóstico (HR=1,501; p=0,018), en los AC (HR=1,510; p=0,058) y en aquellos tumores con estadio IV al diagnóstico (HR=2,161; p<0,001) (Tabla 64).

Tabla 64: Análisis multivariado de supervivencia. Modelo de Regresión de Cox III

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,653	0,241	0,007	1,921	(1,197-3,081)
Edad	0,008	0,007	0,274	1,008	(0,994-1,023)
Score de Charlson	0,226	0,062	<0,001	1,254	(1,111-1,415)
Pérdida de peso	0,406	0,172	0,018	1,501	(1,072-2,102)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,412	0,217	0,058	1,510	(0,986-2,311)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,770	0,186	<0,001	2,161	(1,499-3,114)

AC: Adenocarcinoma; CCE: Carcinoma células escamosas; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Según el ajuste final por análisis multivariado de regresión de Cox, presentado en la Tabla 65, se objetiva que la probabilidad global de fallecer aumenta al ser mujer (HR=2,014; p=0,004), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,211; p=0,002) y en aquellos tumores con estadio IV al diagnóstico (HR=1,735; p=0,006).

En comparación con la no realización de tratamiento, se objetiva que la probabilidad global de fallecer disminuye con la realización de tratamiento quirúrgico (HR=0,284; p<0,001), la administración de tratamiento oncológico (HR=0,335; p<0,001) o la combinación de ambas opciones (tratamiento quirúrgico+oncológico) (HR=0,237; p<0,001).

Tabla 65: Análisis multivariado de supervivencia. Modelo final de Regresión de Cox

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,700	0,242	0,004	2,014	(1,253-3,239)
Edad	-0,004	0,008	0,617	0,996	(0,981-1,012)
Score de Charlson	0,191	0,063	0,002	1,211	(1,070-1,370)
Pérdida de peso	0,222	0,180	0,216	1,249	(0,878-1,776)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,296	0,240	0,217	1,345	(0,840-2,152)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,551	0,200	0,006	1,735	(1,173-2,568)
Manejo terapéutico			<0,001		
Tratamiento quirúrgico	-1,259	0,298	<0,001	0,284	(0,158-0,510)
Tratamiento oncológico	-1,094	0,238	<0,001	0,335	(0,210-0,534)
Tratamiento quirúrgico + oncológico	-1,438	0,306	<0,001	0,237	(0,130-0,433)

AC: Adenocarcinoma; CCE: Carcinoma células escamosas; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2. Supervivencia específica

En la Figura 72 y Tabla 66 se muestra las distintas opciones de evolución tras el diagnóstico del cáncer de esófago junto con las probabilidades de que sucedan cada una de ellas a distintos tiempos calculados mediante análisis de riesgos competitivos (RC). Así vemos que al año del diagnóstico la probabilidad de fallecer por el tumor es próxima al 60% (59,2%), siendo la probabilidad de fallecer por otras causas inferior al 1% (0,6%). A los 5 años tras el diagnóstico la probabilidad de fallecer por el tumor alcanza el 83,4%, la probabilidad de fallecer por otras causas el 4,2% y, por tanto, la probabilidad de estar vivo se reduce a un 12,4%.

Figura 72: Evolución de los pacientes con cáncer de esófago tras el diagnóstico

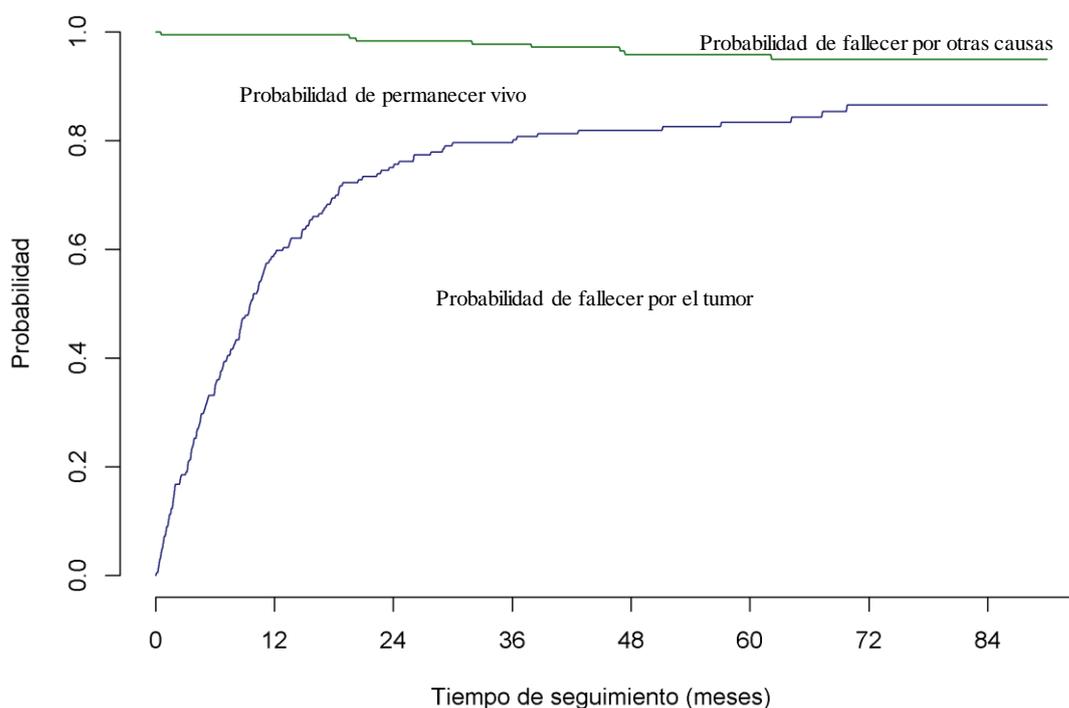


Tabla 66: Evolución de los pacientes con cáncer de esófago tras el diagnóstico

	1 mes	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
Exitus por el tumor	7,3%	18,5%	34,9%	59,2%	75,2%	79,6%	83,4%
Exitus por otra causa	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	1,7%	2,3%	4,2%
Vivo	92,1%	80,9%	64,5%	40,2%	23,1%	18,1%	12,4%

Como cabría esperar, el cálculo de la mortalidad con la metodología de Kaplan-Meier (KM) sobreestima ligeramente los resultados. Observamos que a partir de los 3 años de seguimiento existe una diferencia de 0,8 puntos porcentuales en la probabilidad de fallecer (RC=79,6% vs. 80,4%=KM) llegando a ser de 2,3 puntos a partir de los 6 años de seguimiento (RC=86,6% vs. 88,9%=KM) (Figura 73, Tabla 67).

Figura 73: Comparativa del análisis de la mortalidad específica mediante metodología de Kaplan-Meier y análisis de riesgos competitivos

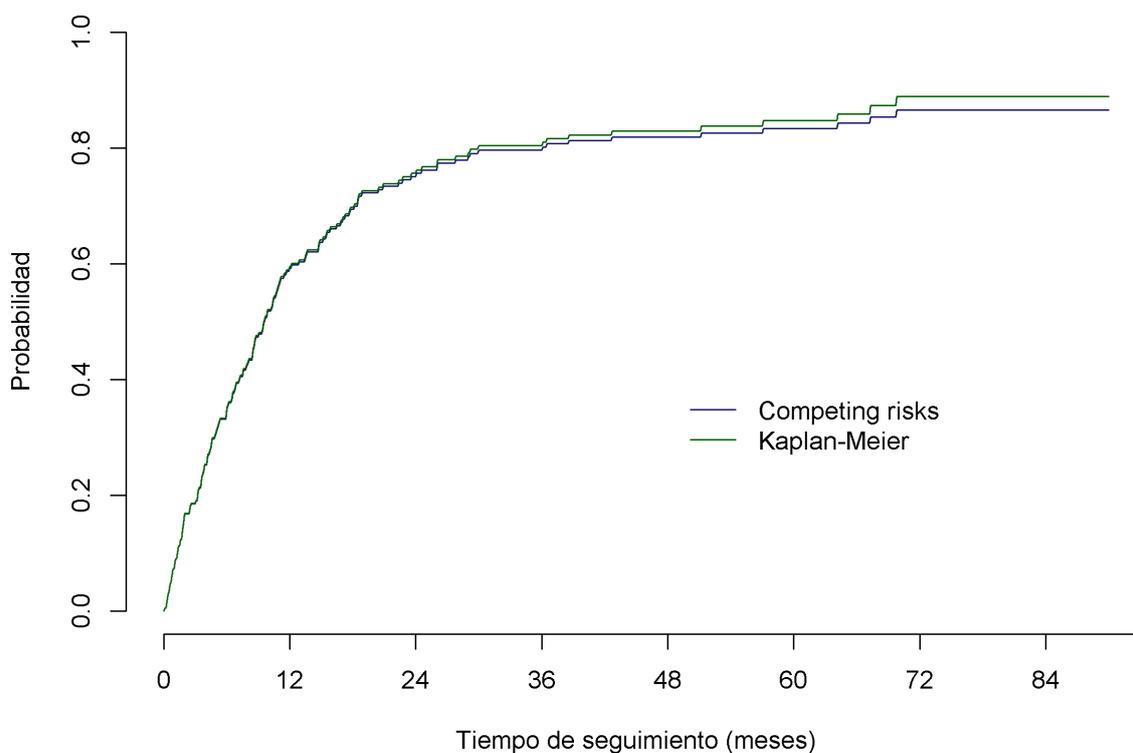


Tabla 67: Probabilidad de fallecer de los pacientes mediante Análisis de riesgos competitivos y metodología de Kaplan-Meier

Probabilidad de fallecer	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años	6 años	7 años
Riesgos competitivos	34,9%	59,2%	75,2%	79,6%	83,4%	86,6%	86,6%
Kaplan-Meier	35,1%	59,6%	75,6%	80,4%	84,7%	88,9%	88,9%

5.4.2.1. Análisis univariado

5.4.2.1.1. Mortalidad específica por cáncer de esófago según año de diagnóstico

En la Figura 74 se recoge la evolución de la probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el año de diagnóstico de los pacientes. Las líneas de cada uno de los períodos sigue una evolución muy similar indicando la ausencia de diferencias entre períodos, tal y como se refleja en los datos de la Tabla 68 donde se recogen las probabilidades de fallecer por el cáncer de esófago para algunos tiempos seleccionados.

Figura 74: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el año de diagnóstico

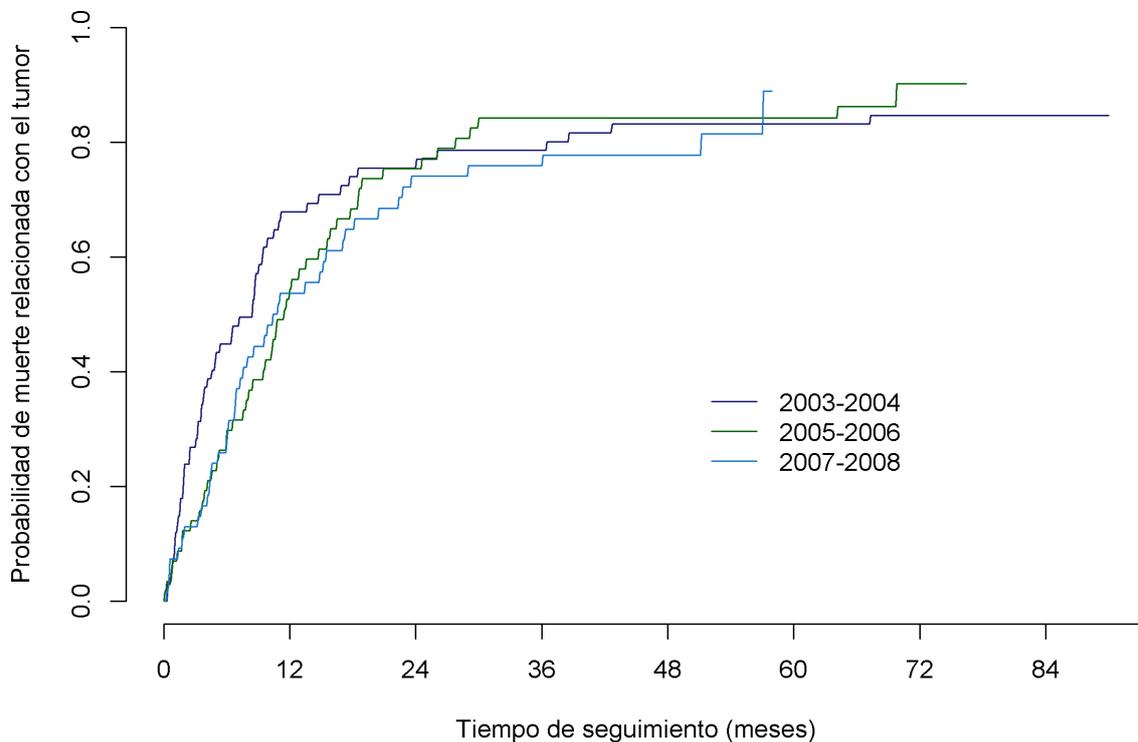


Tabla 68: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el año de diagnóstico
(Análisis de riesgos competitivos)

Tiempo	2003-2004	2005-2006	2007-2008
1 mes	7,5	7,0	7,4
2 meses	23,9	12,3	13,0
3 meses	26,9	14,0	13,0
4 meses	37,3	19,3	16,7
5 meses	43,4	22,8	24,1
6 meses	44,9	29,8	27,8
12 meses	67,9	54,4	53,7
18 meses	74,0	68,4	64,8
2 años	75,5	75,4	74,1
3 años	78,6	84,2	75,9
5 años	83,2	84,2	-
p	-	0,48	0,32
HR	1	0,87	0,81
IC 95% (HR)	-	(0,59-1,28)	(0,54-1,22)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.2. Mortalidad específica por cáncer de esófago según el sexo y la edad

La probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el sexo de los pacientes se recoge en la Figura 75. Se observa que la probabilidad de fallecer de las mujeres es superior a la de los hombres a lo largo de todo el período de seguimiento, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,05$) (Tabla 69).

Figura 75: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el sexo

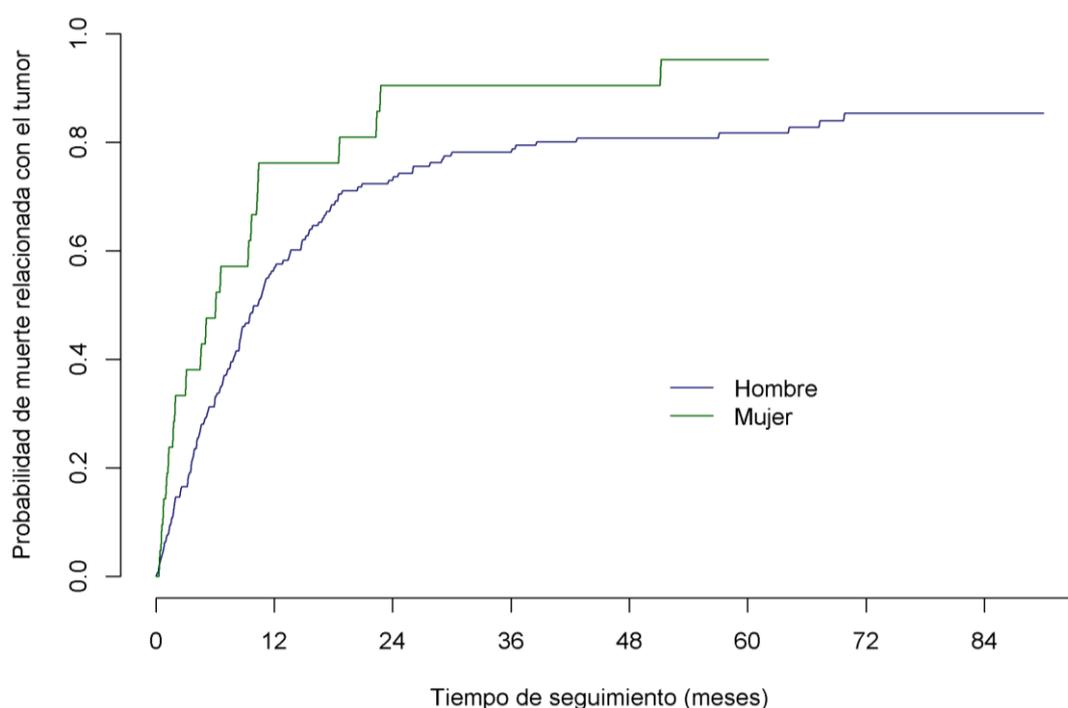


Tabla 69: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago. Análisis según el sexo

Mortalidad específica							
Sexo	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Hombre	33,1	56,9	78,2	81,7	-	1	-
Mujer	47,6	76,2	90,5	95,2	0,05	1,63	(1,00-2,64)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de fallecer por el tumor en cuanto a la edad de los pacientes, presentando ambos grupos una mediana en torno a los 65 años (No fallecidos por el tumor=65,0 vs. 64,0=Sí fallecidos por el tumor) (Tabla 70).

Tabla 70: Mortalidad específica por cáncer de esófago.
Análisis según la edad

Mortalidad específica											
	No fallecido por el tumor				Sí fallecido por el tumor				p	HR	IC 95% (HR)
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me			
Edad	28	63,7	8,8	65,0	150	64,3	11,6	64,0	0,17	1,01	(0,99-1,02)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Tal y como muestra la Figura 76, no se encuentran diferencias en la probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago en función de la edad de los pacientes. Las líneas de ambos grupos de edad se entrecruzan a lo largo del tiempo de seguimiento, indicando la ausencia de diferencias entre ellos, tal y como se muestra en la Tabla 71, donde se detallan las probabilidades de fallecer por el cáncer de esófago en unos tiempos determinados.

Figura 76: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según la edad

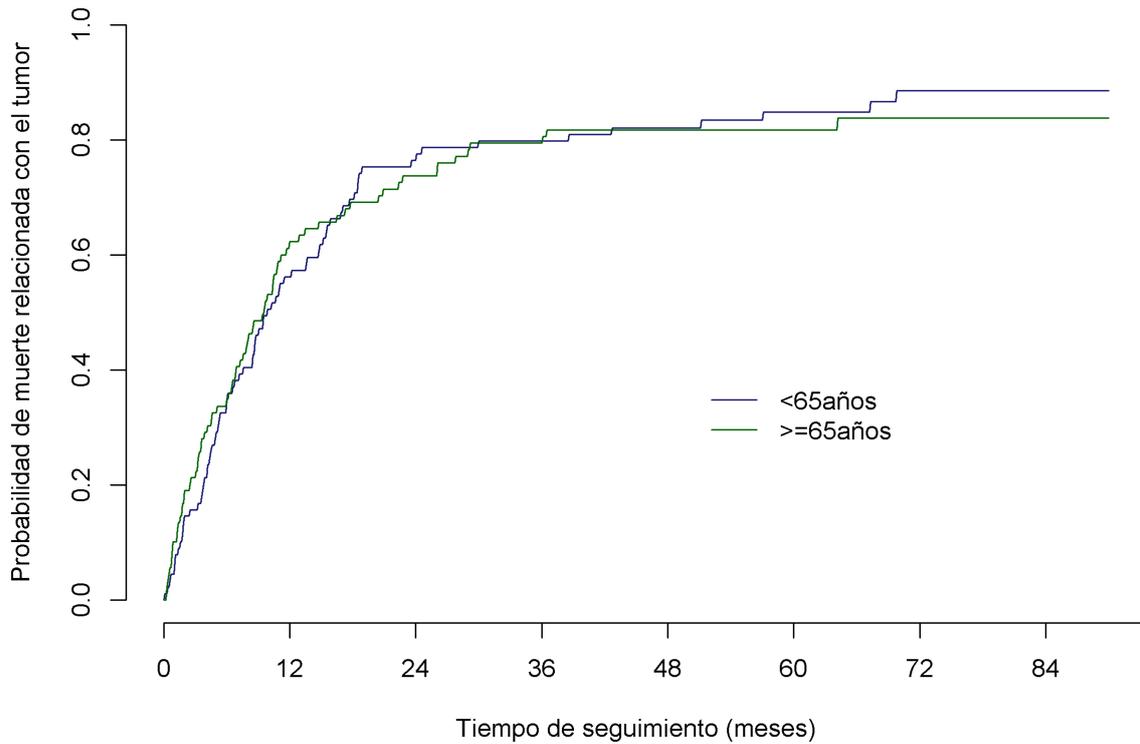


Tabla 71: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según la edad

Mortalidad específica							
Edad	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
<65 años	34,8	56,2	79,8	84,8	-	1	-
≥65 años	34,8	62,3	79,4	81,7	0,99	0,99	(0,73-1,37)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.3. Mortalidad específica por cáncer de esófago según factores de riesgo y comorbilidad

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de fallecer por el tumor en cuanto al IMC de los pacientes, presentando ambos grupos una mediana en rango de normalidad (No fallecidos por el tumor=24,7 vs. 24,0=Sí fallecidos por el tumor) (Tabla 72).

Tabla 72: Mortalidad específica por cáncer de esófago.
Análisis según el IMC

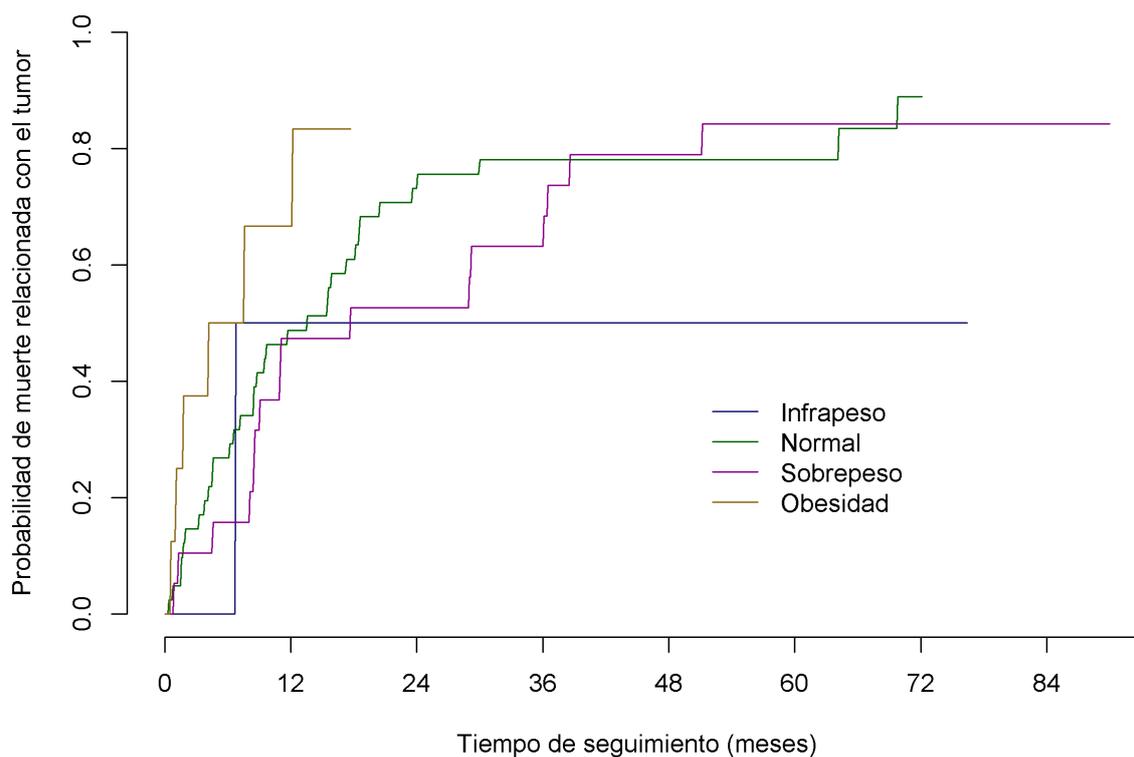
Mortalidad específica											
IMC	No fallecido por el tumor				Sí fallecido por el tumor				p	HR	IC 95% (HR)
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me			
	12	23,9	4,0	24,7	58	24,5	4,0	24,0			

IMC: índice de masa corporal; DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Estudiando el IMC de los pacientes de forma categorizada según la clasificación de la OMS se observa que el riesgo de fallecer va aumentando según aumenta el IMC de los pacientes, aunque no de forma estadísticamente significativa, tal y como se aprecia en la Figura 77 y la Tabla 73.

Figura 77: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según el IMC categorizado

**Tabla 73:** Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según el IMC categorizado

Mortalidad específica							
IMC categorizado	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Infrapeso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	0,0	50,0	50,0	50,0	-	1	-
Normal ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$)	26,8	48,8	78,1	78,1	0,48	2,41	(0,21-27,2)
Sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$)	15,8	47,4	63,2	84,2	0,57	2,04	(0,18-23,4)
Obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	50,0	66,7	-	-	0,15	6,20	(0,51-75,6)

IMC: índice de masa corporal; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, se observa que la probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago es mayor en aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo tal y como se aprecia en la Figura 78 y la Tabla 74.

Figura 78: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según tabaquismo y alcoholismo

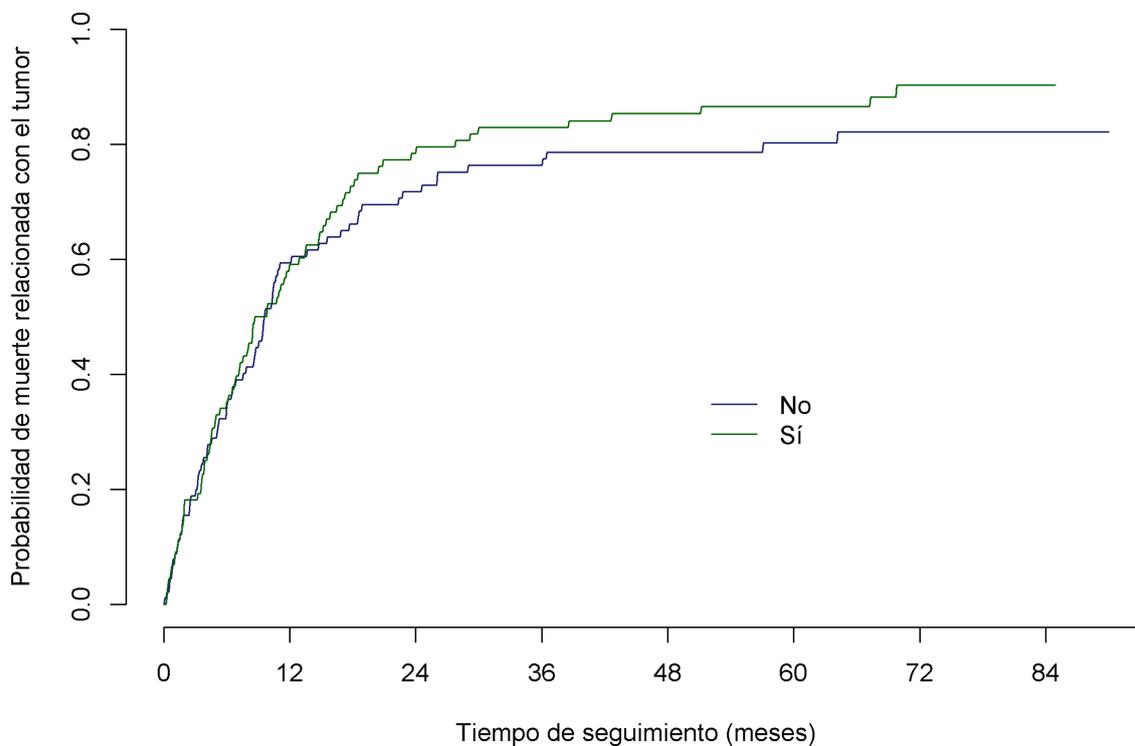


Tabla 74: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según antecedentes personales

Mortalidad específica							
Antecedentes personales	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Tabaquismo							
No	32,5	65,0	77,5	81,5	-	1	-
Sí	35,6	57,5	80,2	84,1	0,78	1,06	(0,71-1,56)
Alcoholismo							
No	34,3	58,8	75,5	78,1	-	1	-
Sí	35,4	59,6	82,8	87,4	0,23	1,22	(0,88-1,69)
Tabaquismo y Alcoholismo							
No	34,5	59,4	76,3	80,3	-	1	-
Sí	35,2	59,1	83,0	86,6	0,36	1,16	(0,84-1,59)
Reflujo Gastroesofágico							
No	33,3	59,4	79,7	83,9	-	1	-
Sí	40,0	58,3	79,2	81,8	0,81	1,05	(0,70-1,59)
Acalasia							
No	35,2	59,9	80,5	84,4			
Sí	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	-
Antec. Familiares Cáncer							
No	34,7	58,8	79,4	83,2			
Sí	50,0	-	-	-	-	-	-

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Los pacientes fallecidos por el tumor tienen una puntuación media mayor en el Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (No fallecidos por el tumor=2,7±1,3 vs. Sí fallecidos por el tumor= 3,3±1,9) (p=0,002) (Figura 79, Tabla 75).

Figura 79: Score de Charlson ajustado por edad según mortalidad específica por el tumor

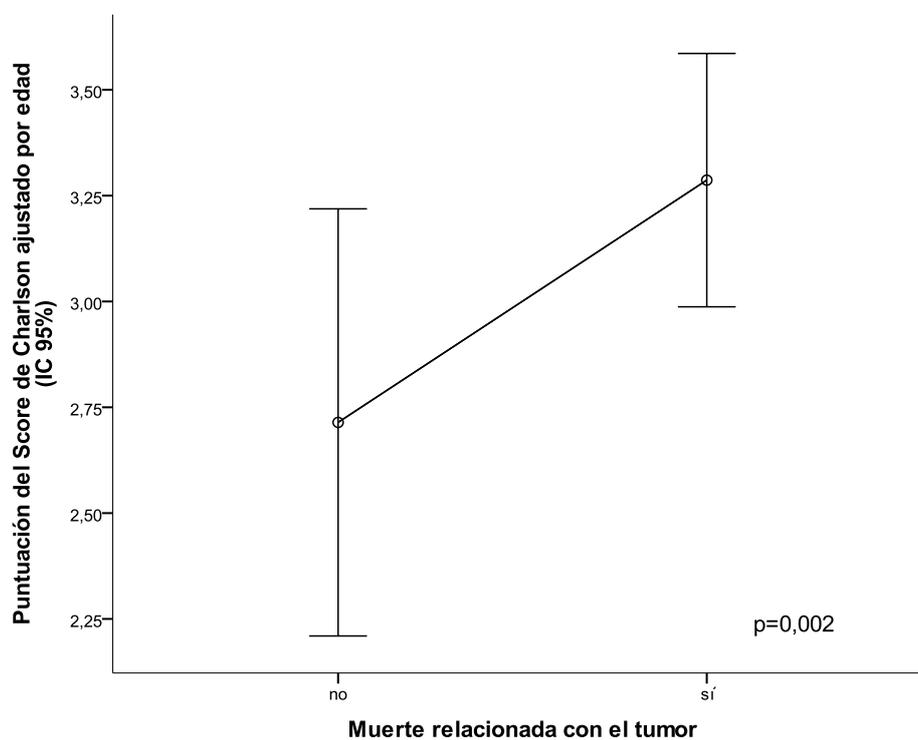


Tabla 75: Mortalidad específica por cáncer de esófago.
Análisis según el Score de Charlson

Mortalidad específica											
Charlson	No fallecido por el tumor				Sí fallecido por el tumor						
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me	p	HR	IC 95% (HR)
Charlson	28	0,8	1,1	0,5	150	1,3	1,4	1,0	0,007	1,18	(1,05-1,33)
Charlson ajustado edad	28	2,7	1,3	3,0	150	3,3	1,9	3,0	0,002	1,14	(1,05-1,23)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Cuando se estudian las distintas categorías del Score de Charlson se observa que aquellos pacientes con comorbilidad alta (≥ 3 puntos) presentan un riesgo superior de fallecer por el tumor en los distintos tiempos de seguimiento tal y como se observa en la Figura 80 y Tabla 76.

Figura 80: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

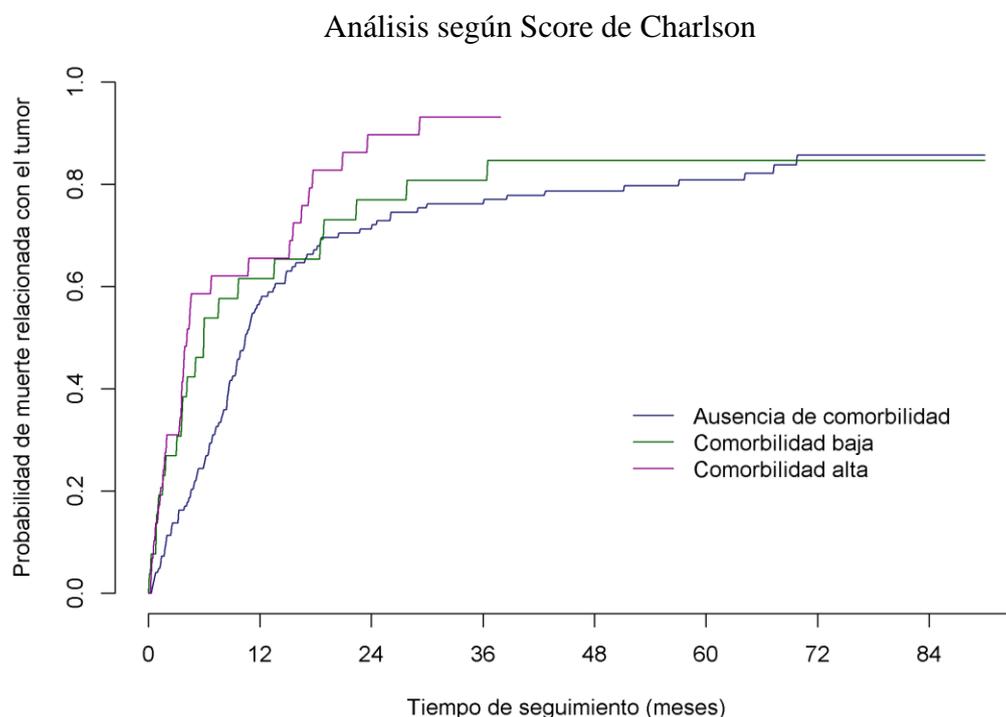


Tabla 76: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según Score de Charlson

Mortalidad específica							
Charlson	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Charlson							
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	25,3	57,3	76,2	80,8	-	1	-
Baja comorbilidad (2 puntos)	53,9	61,5	80,8	84,6	0,38	1,26	(0,75-2,11)
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	58,6	65,5	93,1	-	0,022	1,70	(1,08-2,67)
Charlson ajustado por edad							
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	10,3	51,7	75,9	85,8	-	1	-
Baja comorbilidad (2 puntos)	29,7	45,9	67,6	73,3	0,65	0,89	(0,55-1,45)
Alta comorbilidad (≥ 3 puntos)	42,9	65,6	84,6	86,4	0,10	1,36	(0,95-1,95)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.4. Mortalidad específica por cáncer de esófago según características clínicas

La probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago es superior en todos los tiempos de estudio en aquellos pacientes que presentaban al diagnóstico pérdida de peso o vómitos tal y como se muestra en la Figura 81 y la Figura 82.

Figura 81: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según pérdida de peso al diagnóstico

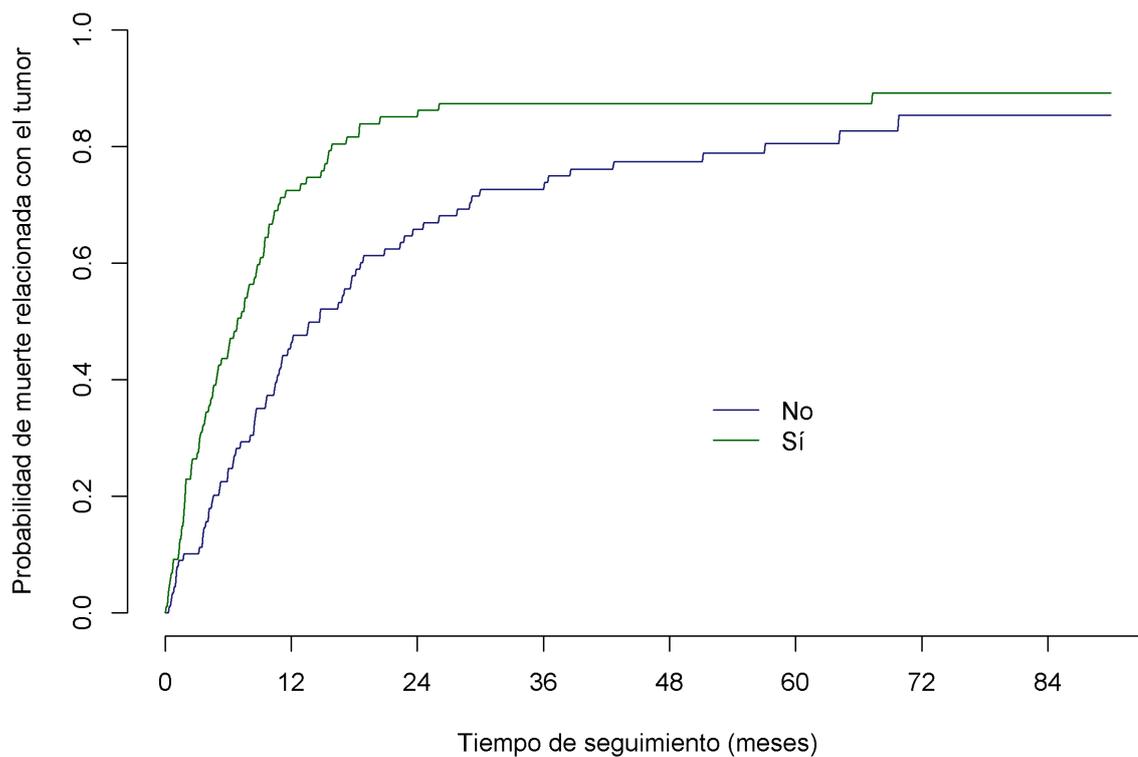
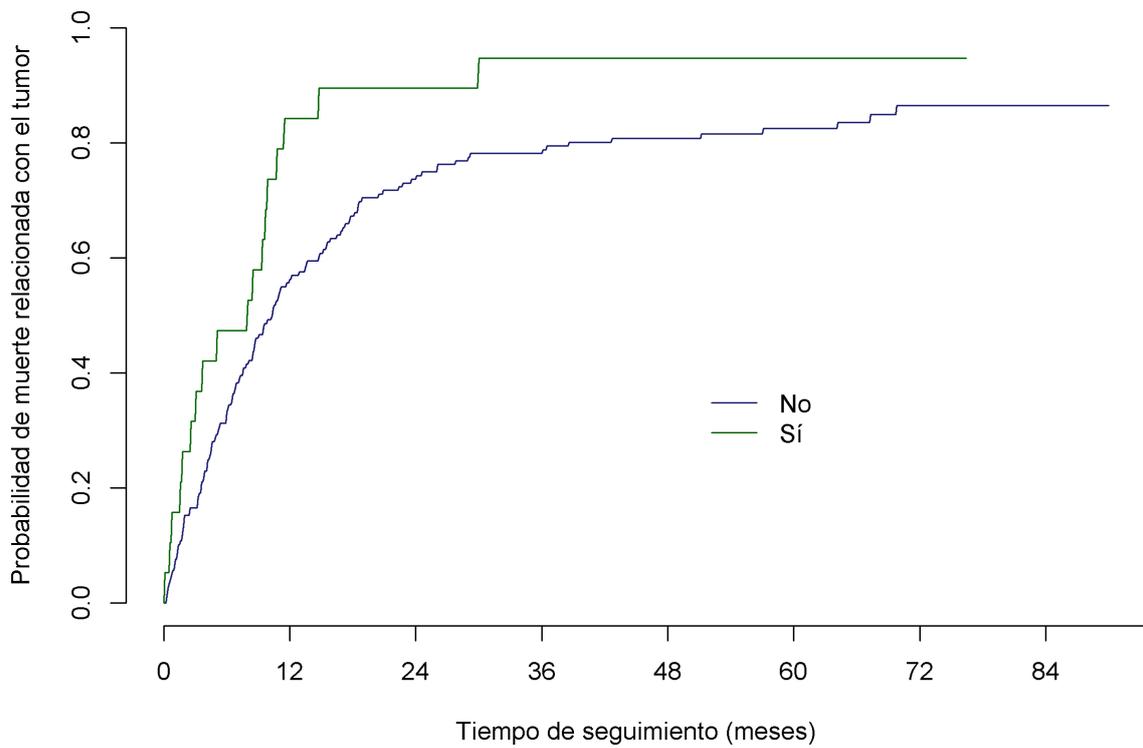


Figura 82: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según vómitos al diagnóstico



Las probabilidades de fallecer por el cáncer de esófago según otras características clínicas presentes al diagnóstico se especifican para distintos tiempos determinados en la Tabla 77.

Tabla 77: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según características clínicas

Síntomas y/o signos	Mortalidad específica				p	HR	IC 95% (HR)
	Probabilidad de fallecer (%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Disfagia							
No	32,3	54,8	83,9	83,9	-	1	-
Sí	35,2	60,3	79,1	83,8	0,99	1,00	(0,67-1,49)
Pérdida peso/Sd. General							
No	24,8	46,4	72,7	80,5	-	1	-
Sí	44,8	72,4	87,4	87,4	0,002	1,68	(1,20-2,34)
Dolor retroesternal							
No	34,0	59,3	78,7	83,0			
Sí	40,0	60,0	90,0	-	-	-	-
Vómitos							
No	33,2	56,3	78,2	82,5			
Sí	47,4	84,2	94,7	94,7	-	-	-
Anemia ferropénica							
No	34,4	59,6	79,8	84,1			
Sí	37,5	56,3	81,3	81,3	-	-	-
Afonía/Disfonía							
No	34,2	58,8	80,3	84,5			
Sí	41,7	66,7	75,0	75,0	-	-	-
Odinofagia							
No	34,0	57,8	79,8	83,3			
Sí	45,5	81,8	81,8	90,9	-	-	-
Tos							
No	34,0	59,3	80,6	84,6			
Sí	60,0	60,0	60,0	60,0	-	-	-
Hemorragia digestiva							
No	33,8	59,0	80,1	84,0			
Sí	-	-	-	-	-	-	-
Fístula traqueo-bronquial							
No	33,6	58,6	79,6	83,5			
Sí	-	-	-	-	-	-	-
Neumonía por aspiración							
No	34,7	59,3	80,0	83,8			
Sí	-	-	-	-	-	-	-

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.5. Mortalidad específica por cáncer de esófago según localización del tumor

La probabilidad de fallecer por el tumor es superior, aunque no de forma estadísticamente significativa, en aquellos pacientes cuyo tumor se localiza en el esófago distal, tal y como se aprecia en la Figura 83.

En la Tabla 78 se muestran las distintas probabilidades de fallecer. En aquellos pacientes con tumores en esófago distal la probabilidad de fallecer a los 6 meses se sitúan en torno al 63%, llegando a duplicar la probabilidad de fallecer de otras localizaciones como la torácica inferior con un 30% de probabilidad de fallecer para el mismo tiempo.

Figura 83: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según localización del tumor

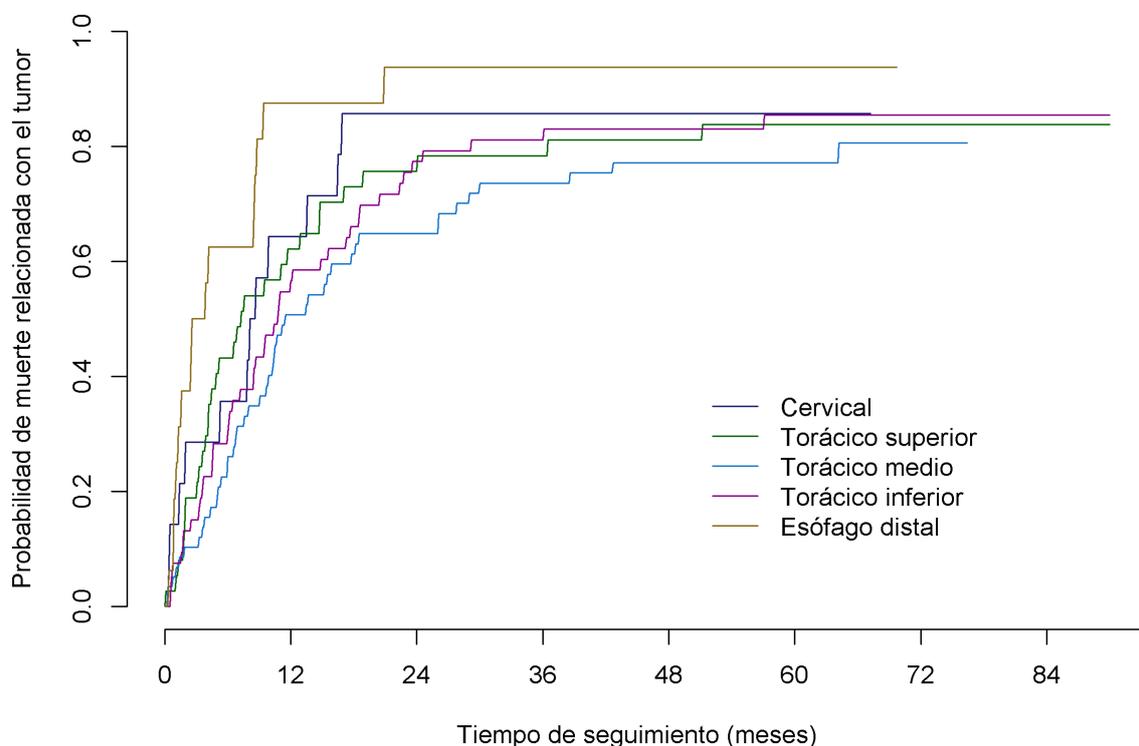


Tabla 78: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según localización del tumor

Mortalidad específica							
Localización tumoral	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Cervical	35,7	64,3	85,7	85,7	-	1	-
Torácico superior	43,2	62,2	78,4	83,8	0,48	0,80	(0,42-1,51)
Torácico medio	26,1	50,7	73,6	77,1	0,09	0,60	(0,34-1,08)
Torácico inferior	30,2	56,6	81,1	85,4	0,29	0,73	(0,41-1,31)
Esófago distal / Unión esofagogástrica	62,5	87,5	93,8	93,8	0,18	1,69	(0,78-3,68)

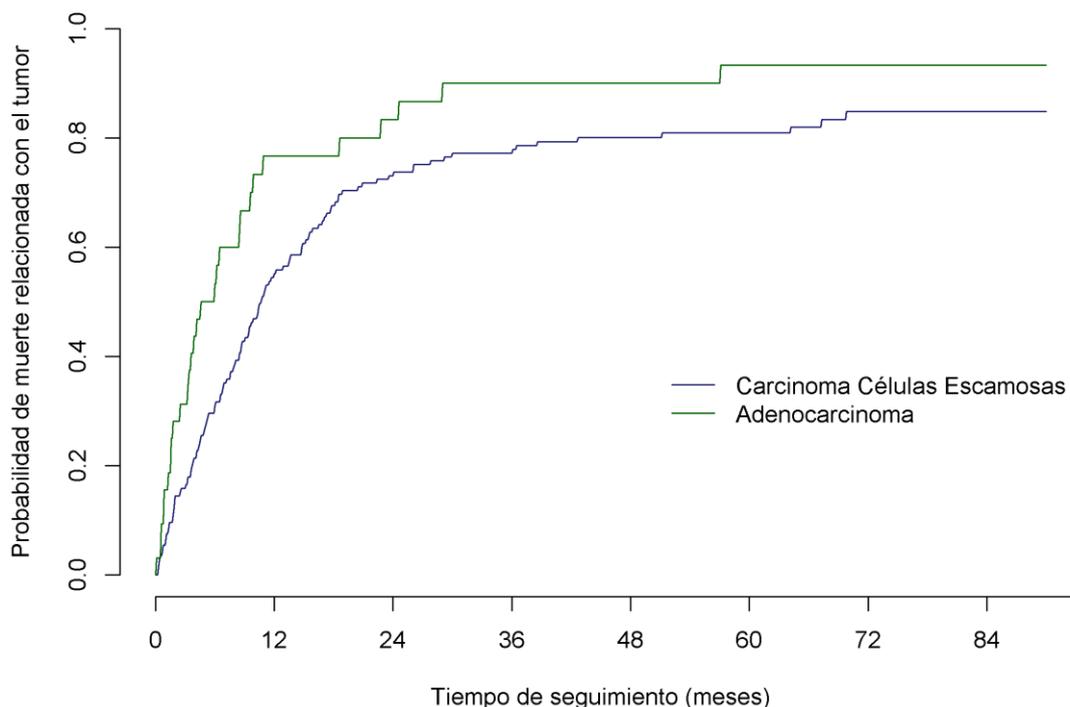
HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.6. Mortalidad específica por cáncer de esófago según diagnóstico de anatomía patológica

En la Figura 84 se recoge la evolución de la probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago según el diagnóstico de anatomía patológica. La probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago es superior de forma estadísticamente significativa en aquellos pacientes con diagnóstico de AC, tal y como se refleja en los datos de la Tabla 79 donde se recogen las probabilidades de fallecer por el cáncer de esófago para algunos tiempos seleccionados.

Figura 84: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según diagnóstico de anatomía patológica

**Tabla 79:** Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según diagnóstico de anatomía patológica

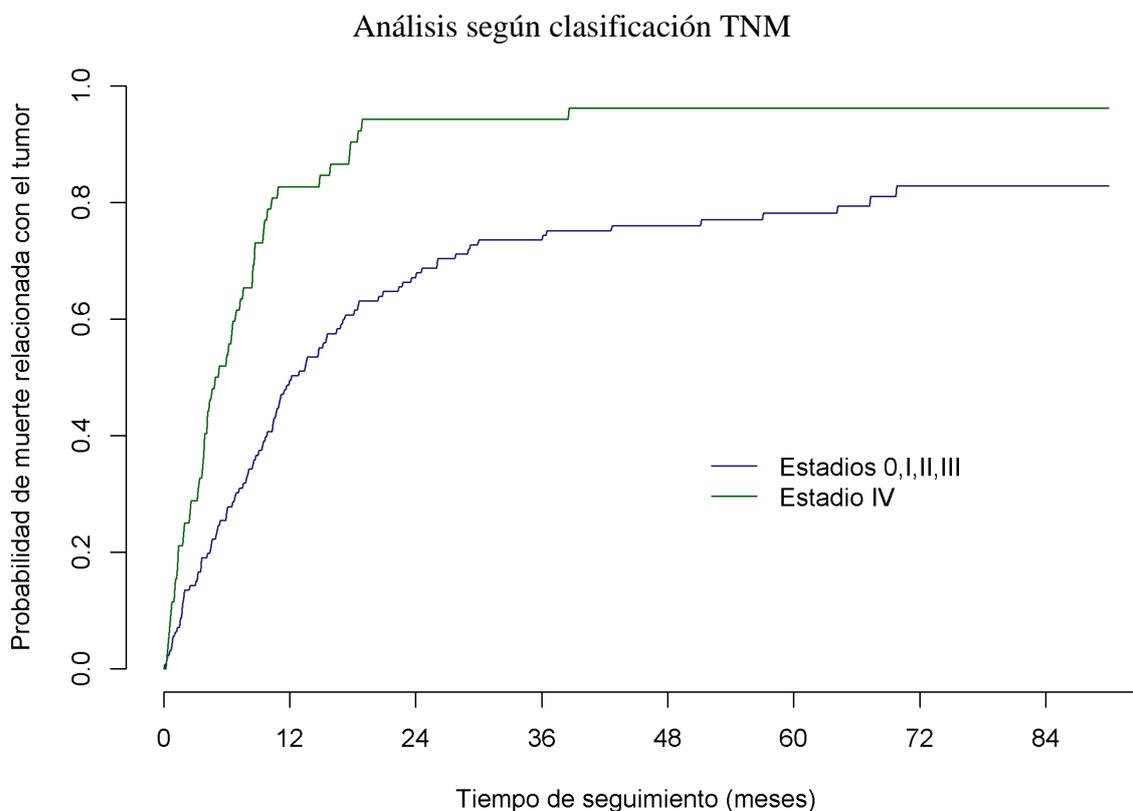
Mortalidad específica							
Diagnóstico de Anatomía Patológica	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
	CCE	31,0	55,2	77,2			
AC	53,3	76,7	90,0	93,3	0,021	1,68	(1,08-2,62)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.7. Mortalidad específica por cáncer de esófago según clasificación TNM

Los pacientes que al diagnóstico presentaban estadio IV según la clasificación TNM presentan un riesgo de fallecer por el tumor superior a los pacientes diagnosticados en estadios TNM inferiores, tal y como se recoge en la Figura 85.

Figura 85: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.



En la Tabla 80 se muestran las distintas probabilidades de fallecer. Se observa que la probabilidad de fallecer por el tumor va aumentando según aumenta el estadio TNM. En aquellos pacientes con tumores en estadio IV la probabilidad de fallecer a los 5 años se sitúa en torno al 96% mientras que en pacientes en estadio I esta probabilidad no alcanza el 45%.

Tabla 80: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según clasificación TNM

Mortalidad específica							
Estadiaje TNM	Probabilidad de Supervivencia (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
TNM							
Estadio 0	20,0	20,0	20,0	20,0	-	1	-
Estadio I	20,0	31,7	43,3	43,3	0,29	3,51	(0,35-35,2)
Estadio II	17,8	40,0	73,3	79,0	0,09	6,69	(0,77-58,2)
Estadio III	20,7	48,3	82,8	-	0,06	8,12	(0,92-71,5)
Estadio IV	53,8	82,7	94,2	96,2	0,010	17,7	(1,99-158,9)
TNM codificado							
Estadios 0, I, II	18,3	37,1	64,3	68,3	-	1	-
Estadios III, IV	42,0	70,4	90,1	93,2	<0,001	2,30	(1,57-3,37)
TNM codificado II							
Estadios 0, I, II, III	27,0	49,5	73,5	78,1	-	1	-
Estadio IV	53,9	82,7	94,2	96,2	<0,001	2,38	(1,63-3,46)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.1.8. Mortalidad específica por cáncer de esófago según manejo terapéutico

Los pacientes que fueron sometidos a cirugía como parte del tratamiento tienen un riesgo de fallecer por el tumor significativamente inferior ($p < 0,001$), a lo largo del tiempo de seguimiento, tal y como se aprecia en la Figura 86. Datos más detallados de la probabilidad de fallecer en distintos tiempos seleccionados correspondientes al tipo de cirugía y a la intención quirúrgica se muestran en la Tabla 81. El riesgo de fallecer es mayor en aquellos pacientes que reciben la cirugía de forma paliativa/sintomática, aunque las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

Figura 86: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según realización de cirugía

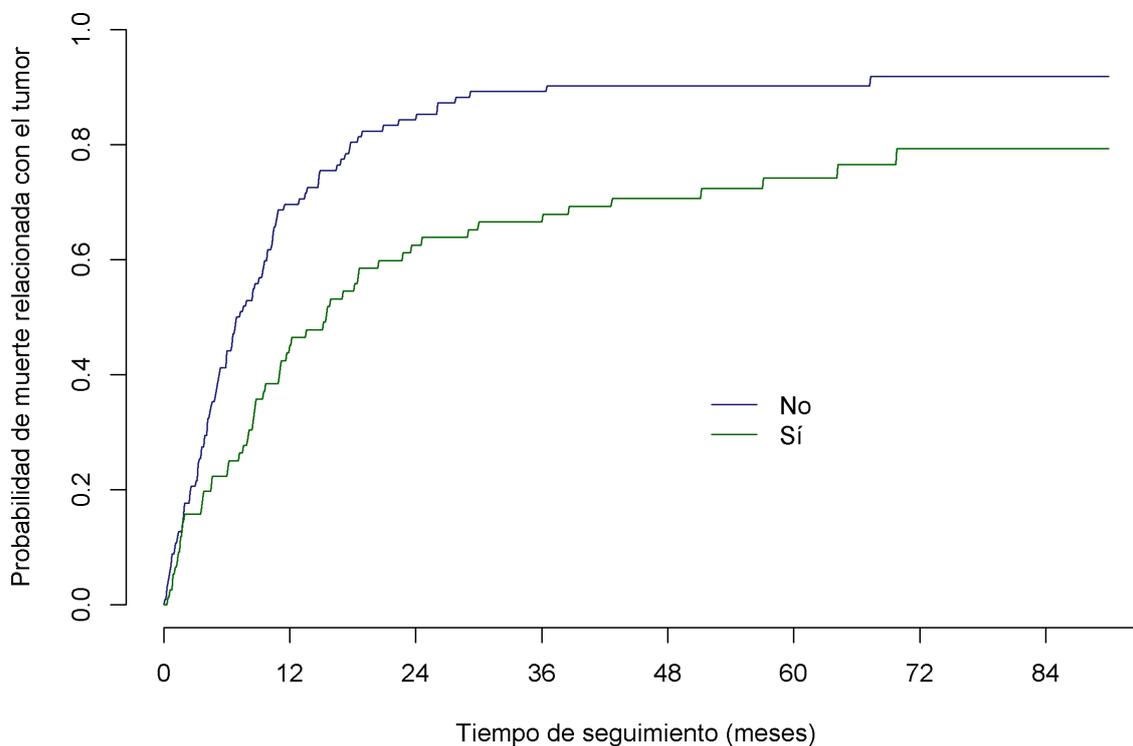


Tabla 81: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según manejo terapéutico quirúrgico

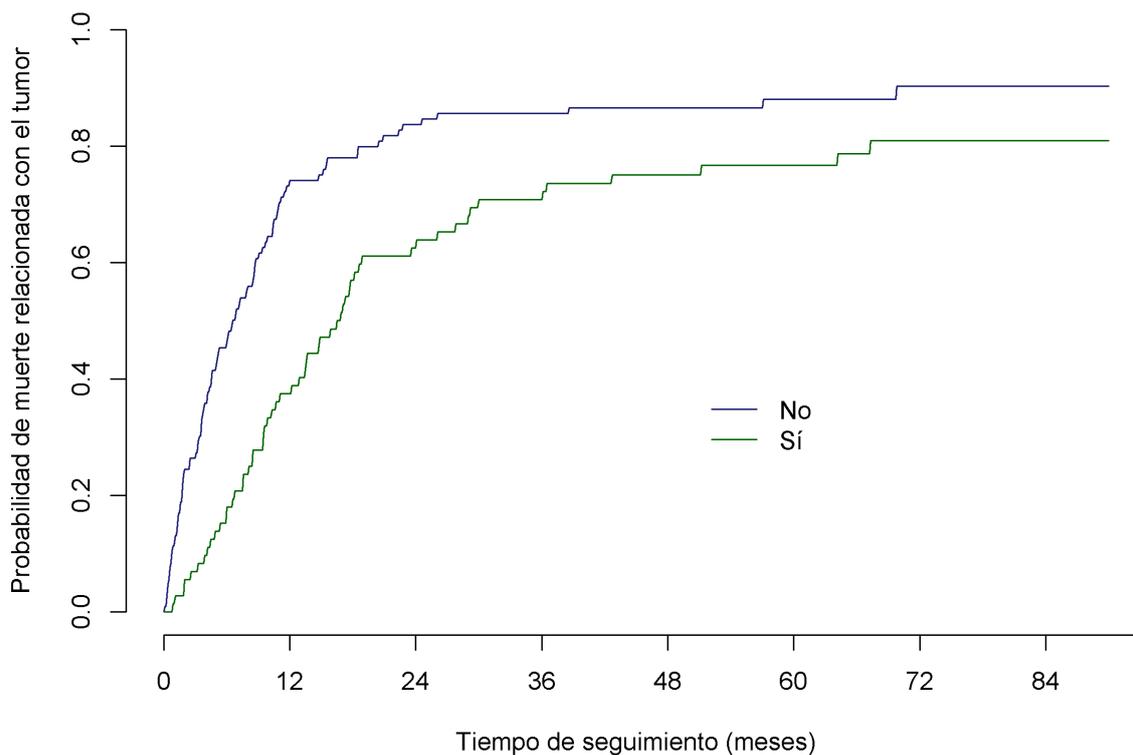
Manejo quirúrgico	Mortalidad específica				p	HR	IC 95% (HR)
	Probabilidad de fallecer (%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Realización de Cirugía							
No	44,1	69,6	89,2	90,2	-	1	-
Si	22,4	45,1	66,6	74,2	<0,001	0,54	(0,39-0,75)
Tipo de Cirugía							
Urgente	33,3	33,3	66,7	-	-	1	-
Programada	21,4	46,2	66,6	73,4	0,67	0,83	(0,34-1,99)
Intención Quirúrgica							
Radical / erradicador	17,5	40,9	62,4	70,8	-	1	-
Paliativo / sintomático	36,8	57,9	79,0	84,2	0,15	1,56	(0,85-2,87)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Los pacientes que recibieron quimioterapia como parte del tratamiento tienen un riesgo de fallecer por el tumor, a lo largo del tiempo de seguimiento, significativamente inferior ($p < 0,001$) tal y como se aprecia en la Figura 87. Datos más detallados correspondientes al tipo de quimioterapia se muestran en la Tabla 82, observándose que la probabilidad de fallecer es mayor en aquellos pacientes que reciben la quimioterapia de forma paliativa.

Figura 87: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según administración de quimioterapia

**Tabla 82:** Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según administración de quimioterapia

Mortalidad específica							
Quimioterapia	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Quimioterapia							
No	46,3	74,1	85,6	88,0	-	1	-
Sí	18,1	37,5	70,8	76,7	<0,001	0,54	(0,39-0,74)
Tipo Quimioterapia							
Neoadyuvante	15,0	35,0	60,0	71,0	-	1	-
Adyuvante	0,0	0,0	75,0	-	0,47	0,72	(0,30-1,74)
Paliativa	23,5	50,0	79,4	82,4	0,23	1,49	(0,78-2,85)
Radical	14,3	21,4	64,3	73,2	0,96	0,98	(0,49-1,97)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Los pacientes que recibieron radioterapia como parte del tratamiento tienen un riesgo de fallecer por el tumor, a lo largo del tiempo de seguimiento, significativamente inferior ($p < 0,001$) tal y como se aprecia en la Figura 88. Datos más detallados correspondientes al tipo de radioterapia se muestran en la Tabla 83, observándose que la probabilidad de fallecer es mayor, al igual que sucede con la quimioterapia, en aquellos pacientes que reciben la radioterapia de forma paliativa.

Figura 88: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según administración de radioterapia

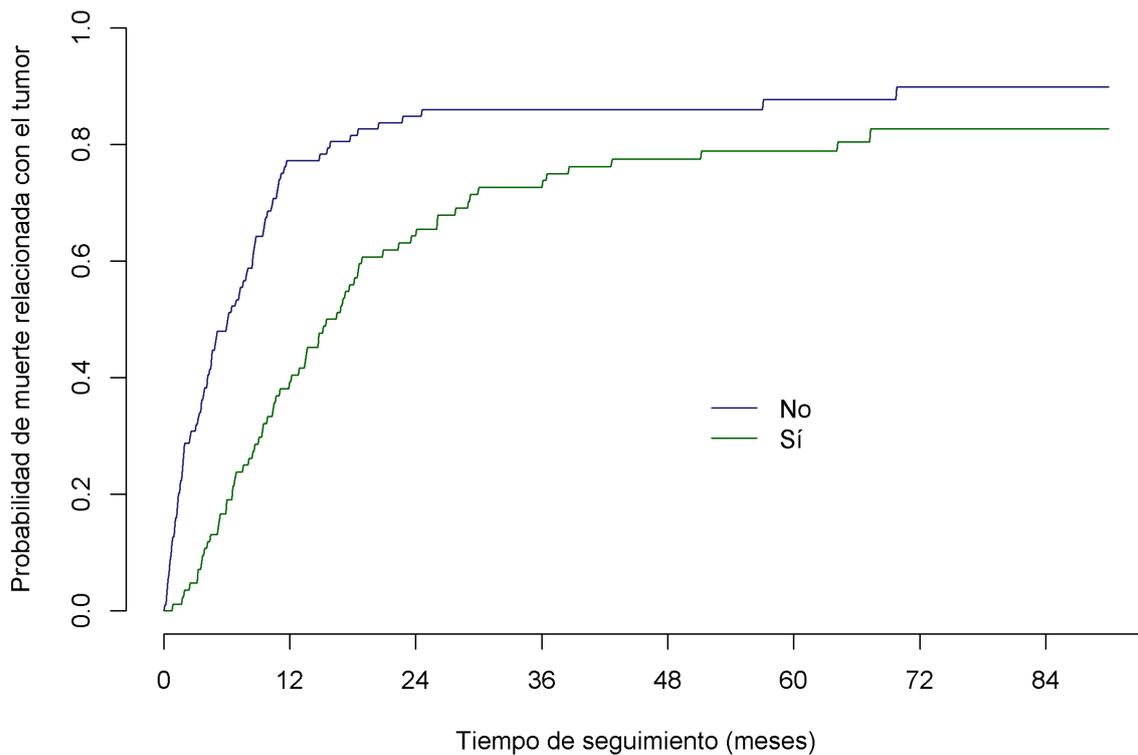


Tabla 83: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.
Análisis según administración de radioterapia

Mortalidad específica							
Radioterapia	Probabilidad de fallecer (%)				p	HR	IC 95% (HR)
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
Radioterapia							
No	49,0	77,2	85,9	87,7	-	1	-
Sí	19,0	39,3	72,6	78,8	<0,001	0,53	(0,38-0,73)
Tipo Radioterapia							
Neoadyuvante	16,7	37,5	62,5	71,7	-	1	-
Adyuvante	0,0	12,5	75,0	-	0,92	0,97	(0,50-1,86)
Paliativa	27,8	52,8	80,6	83,3	0,19	1,52	(0,82-2,84)
Radical	12,5	18,8	62,5	70,0	0,67	0,87	(0,45-1,69)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

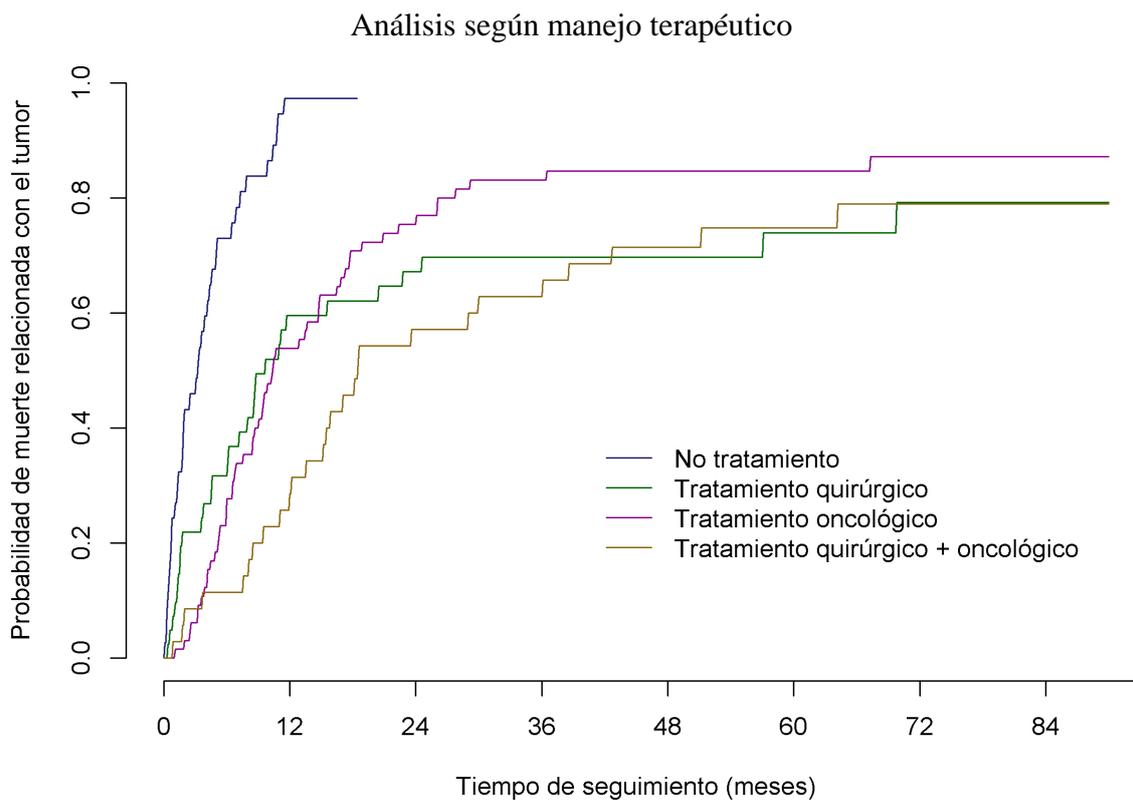
Si se estudian de forma agrupada los distintos tratamientos administrados se observa que existen grandes diferencias en la probabilidad de fallecer. Así, aquellos pacientes que no reciben tratamiento tienen una probabilidad de fallecer a los 6 meses del 73% mientras que la probabilidad de fallecer a los 6 meses no alcanza el 5% en los pacientes que son sometidos a cirugía más quimioterapia y radioterapia. A los 5 años de seguimiento los pacientes que han recibido cirugía más quimioterapia y radioterapia son los que presentan un menor riesgo de fallecer con cifras en torno al 70%, tal y como se aprecia en la Tabla 84.

Tabla 84: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según manejo terapéutico I

Manejo terapéutico	Mortalidad específica				p	HR	IC 95% (HR)
	Probabilidad de fallecer (%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
No tratamiento	73,0	97,3	-	-	-	1	-
Cirugía	31,7	59,6	69,7	73,9	<0,001	0,20	(0,11-0,36)
Quimioterapia	38,5	84,6	-	-	<0,001	0,52	(0,32-0,85)
Radioterapia	36,8	73,7	94,7	94,7	<0,001	0,36	(0,21-0,63)
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	4,3	21,7	56,5	70,3	<0,001	0,13	(0,08-0,23)
Cirugía + Quimioterapia	33,3	33,3	66,7	-	<0,001	0,15	(0,03-0,80)
Cirugía + Radioterapia	22,2	44,4	77,8	-	<0,001	0,23	(0,11-0,48)
Quimioterapia + Radioterapia	18,2	30,3	69,7	72,7	<0,001	0,16	(0,09-0,27)

Al estudiar el manejo terapéutico de una forma más agrupada según el paciente recibiese tratamiento quirúrgico, tratamiento oncológico o ambos, se observa que existen diferencias significativas en la probabilidad de fallecer por el tumor. Así, los pacientes que a los 5 años de seguimiento tienen unas probabilidades más bajas de fallecer son aquellos que han recibido tratamiento quirúrgico (probabilidad de fallecer=73,9%; $p<0,001$; HR=0,22; IC95%(HR)=0,12-0,38) seguidos por los que recibieron tratamiento quirúrgico más oncológico (probabilidad de fallecer=74,8%; $p<0,001$; HR=0,17; IC95%(HR)=0,10-0,27) (Figura 89, Tabla 85).

Figura 89: Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.**Tabla 85:** Probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago.

Análisis según manejo terapéutico II

Mortalidad específica							
Manejo terapéutico	Probabilidad de fallecer				p	HR	IC 95% (HR)
	(%)						
	6 meses	1 año	3 años	5 años			
No tratamiento	73,0	97,3	-	-	-	1	-
Tratamiento quirúrgico	31,7	59,6	69,7	73,9	<0,001	0,22	(0,12-0,38)
Tratamiento oncológico	27,7	53,8	83,1	84,6	<0,001	0,26	(0,17-0,39)
Tratamiento quirúrgico + oncológico	11,4	28,6	62,9	74,8	<0,001	0,17	(0,10-0,27)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.2.2. Estudio multivariado de supervivencia específica

Tras ajustar por un análisis multivariado mediante análisis de riesgos competitivos, con variables sociodemográficas y de comorbilidad, se objetiva que la probabilidad específica de fallecer por cáncer de esófago aumenta al ser mujer (HR=2,770; p=0,010) y a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,360; p<0,001), no modificándose con la edad ni con el IMC (Tabla 86).

Tabla 86: Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos I

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	1,019	0,396	0,010	2,770	(1,275-6,010)
Edad	0,009	0,010	0,390	1,010	(0,989-1,030)
IMC	0,019	0,039	0,630	1,020	(0,945-1,100)
Score de Charlson	0,310	0,084	<0,001	1,360	(1,158-1,610)

IMC: índice de masa corporal; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Cuando además se ajusta por variables clínicas como la pérdida de peso se observa que la probabilidad específica de fallecer por cáncer de esófago aumenta al ser mujer (HR=1,720; p=0,015), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,190; p=0,003) y con la existencia al diagnóstico de pérdida de peso (HR=1,760; p<0,001) (Tabla 87).

Tabla 87: Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos II

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,544	0,224	0,015	1,720	(1,111-2,670)
Edad	0,004	0,007	0,520	1,000	(0,991-1,020)
Score de Charlson	0,175	0,059	0,003	1,190	(1,061-1,340)
Pérdida de peso	0,568	0,169	<0,001	1,760	(1,266-2,460)

B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al introducir en el análisis variables relacionadas con el tumor se objetiva que la probabilidad específica de fallecer por cáncer de esófago aumenta al ser mujer (HR=1,850; p=0,010), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,210; p=0,001), con la existencia al diagnóstico de pérdida de peso (HR=1,630; p=0,005), en los AC (HR=1,690; p=0,007) y en los tumores con TNM en estadio IV en el momento del diagnóstico (HR=2,170; p<0,001) (Tabla 88).

Tabla 88: Análisis multivariado de supervivencia. Análisis de riesgos competitivos III

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,617	0,239	0,010	1,850	(1,162-2,960)
Edad	0,006	0,007	0,380	1,010	(0,992-1,020)
Score de Charlson	0,178	0,058	0,001	1,210	(1,078-1,350)
Pérdida de peso	0,486	0,171	0,005	1,630	(1,163-2,270)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,527	0,196	0,007	1,690	(1,155-2,490)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,775	0,198	<0,001	2,170	(1,474-3,200)

AC: Adenocarcinoma; CCE: Carcinoma células escamosas; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Según el ajuste final por análisis multivariado mediante riesgos competitivos, presentado en la Tabla 89, se objetiva que la probabilidad específica de fallecer por cáncer de esófago aumenta al ser mujer (HR=1,935; p=0,004), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,165; p=0,021) y en los tumores con TNM en estadio IV en el momento del diagnóstico (HR=1,698; p=0,014).

En comparación con la no realización de tratamiento, se objetiva que la probabilidad global de fallecer disminuye con la realización de tratamiento quirúrgico (HR=0,271; p<0,001), la administración de tratamiento oncológico (HR=0,341; p<0,001) o la combinación de ambas opciones (tratamiento quirúrgico + oncológico) (HR=0,231; p<0,001).

Tabla 89: Análisis multivariado de supervivencia. Modelo final según análisis de riesgos competitivos

Variables	B	ET	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0,660	0,229	0,004	1,935	(1,236-3,030)
Edad	-0,006	0,007	0,380	0,994	(0,980-1,008)
Score de Charlson	0,153	0,066	0,021	1,165	(1,024-1,326)
Pérdida de peso	0,301	0,185	0,100	1,352	(0,940-1,943)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,434	0,233	0,063	1,543	(0,977-2,437)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,529	0,216	0,014	1,698	(1,112-2,591)
Manejo terapéutico					
Tratamiento quirúrgico	-1,305	0,314	<0,001	0,271	(0,146-0,502)
Tratamiento oncológico	-1,076	0,249	<0,001	0,341	(0,209-0,555)
Tratamiento quirúrgico + oncológico	-1,466	0,340	<0,001	0,231	(0,119-0,450)

B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3. Supervivencia libre de recidiva (recidiva local y/o metástasis a distancia de nueva aparición)

En la Figura 90 y Tabla 90 se muestra las distintas opciones de evolución tras el diagnóstico del cáncer de esófago junto con las probabilidades de que sucedan cada una de ellas a distintos tiempos en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa. Así vemos que al año del diagnóstico, la probabilidad de recidiva tumoral (recidiva local y/o metástasis a distancia de nueva aparición) es del 27,3%, siendo la probabilidad de fallecer sin recidiva del 25,5%. A los 5 años tras el diagnóstico la probabilidad de recidiva tumoral alcanza el 53,0%, la probabilidad de fallecer sin recidiva el 29,6% y, por tanto, la probabilidad de estar vivo sin recidiva se reduce a un 17,4%.

Figura 90: Probabilidad de recidiva tras el diagnóstico en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa (Análisis de riesgos competitivos)

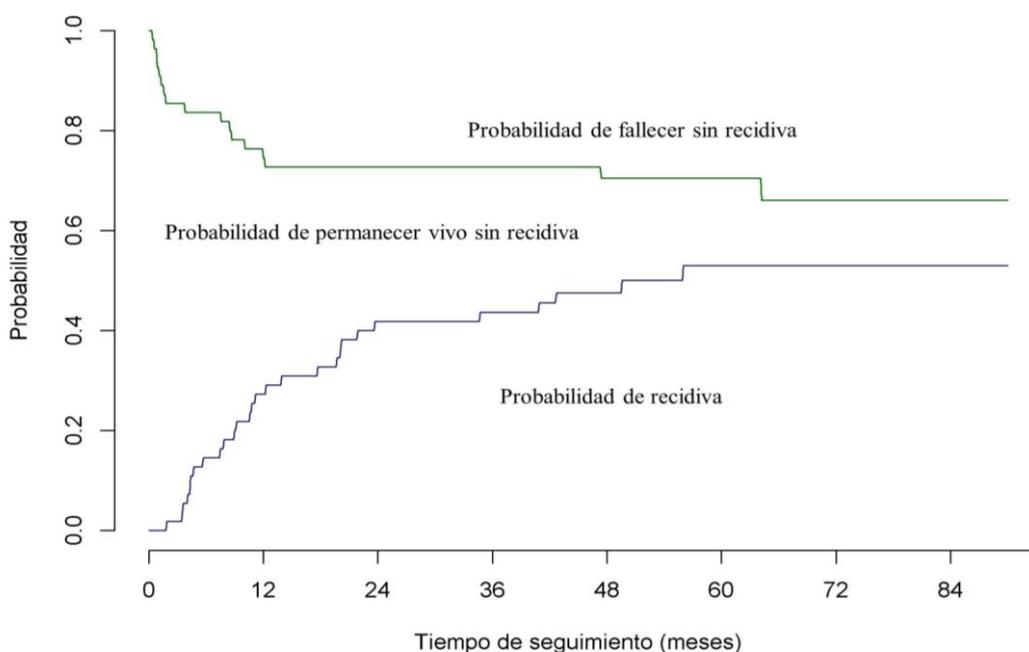


Tabla 90: Probabilidad de recidiva tras el diagnóstico en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

	1 mes	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
Recidiva	0,0	1,8	14,5	27,3	41,8	43,6	53,0
Exitus sin recidiva	7,2	14,5	16,4	25,5	27,3	27,3	29,6
Vivo sin recidiva	92,8	83,7	69,1	47,2	30,9	29,1	17,4

5.4.3.1. Análisis univariado

5.4.3.1.1. Recidiva tumoral según año de diagnóstico

En la Figura 91 se recoge la evolución de la probabilidad de recidiva tumoral según el año de diagnóstico de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa. Las líneas de cada uno de los períodos sigue una evolución muy similar indicando la ausencia de diferencias, tal y como se refleja en los datos de la Tabla 91 donde se recogen las probabilidades de recidiva para algunos tiempos seleccionados.

Figura 91: Probabilidad de recidiva tumoral según el año de diagnóstico
(Análisis de riesgos competitivos)

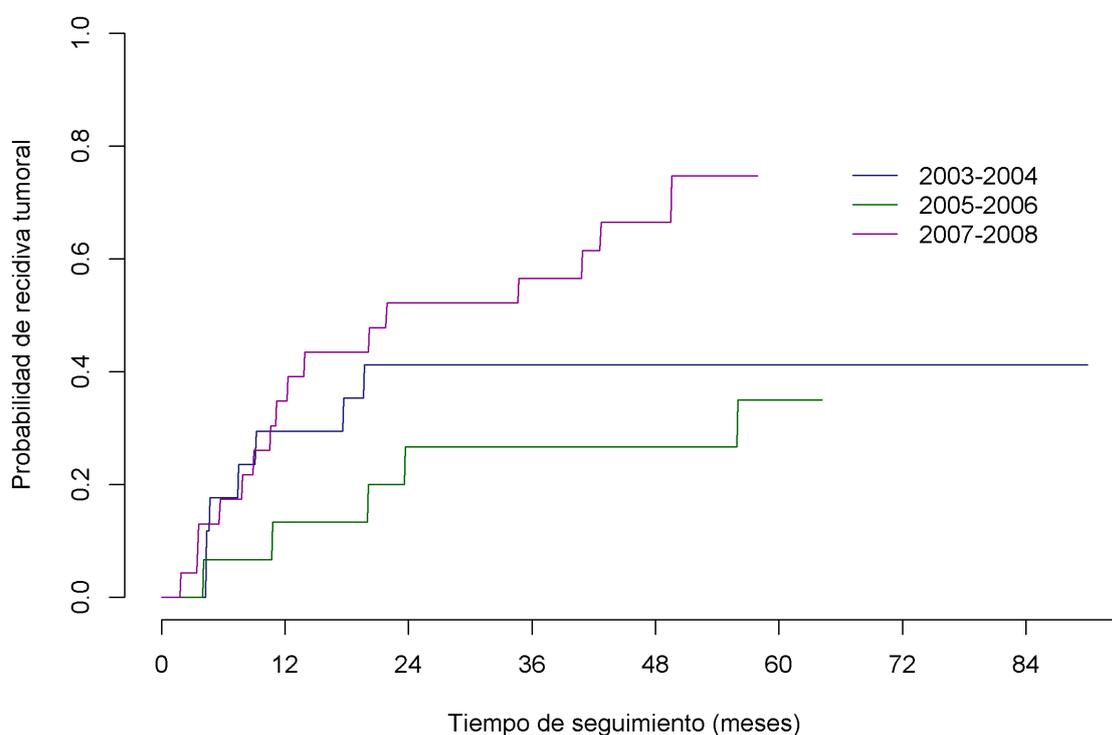


Tabla 91: Probabilidad de recidiva tumoral según el año de diagnóstico
(Análisis de riesgos competitivos)

Recidiva	1 mes	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años	p	HR	IC 95% (HR)
2003-2004	0,0	0,0	17,6	29,4	41,2	41,2	41,2	-	1	-
2005-2006	0,0	0,0	6,7	13,3	26,7	26,7	35,0	0,51	0,68	(0,21-2,15)
2007-2008	0,0	4,3	17,4	34,8	52,2	56,5	-	0,15	2,00	(0,78-5,12)

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3.1.2. Recidiva tumoral según el sexo y la edad

La probabilidad de recidiva tumoral según el sexo de los pacientes se recoge en la Figura 92. Se observa que la probabilidad de supervivencia libre de recidiva en las mujeres desciende más rápidamente que en los hombres, aunque sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,71$) (Tabla 92).

Figura 92: Probabilidad de recidiva tumoral según el sexo
(Análisis de riesgos competitivos)

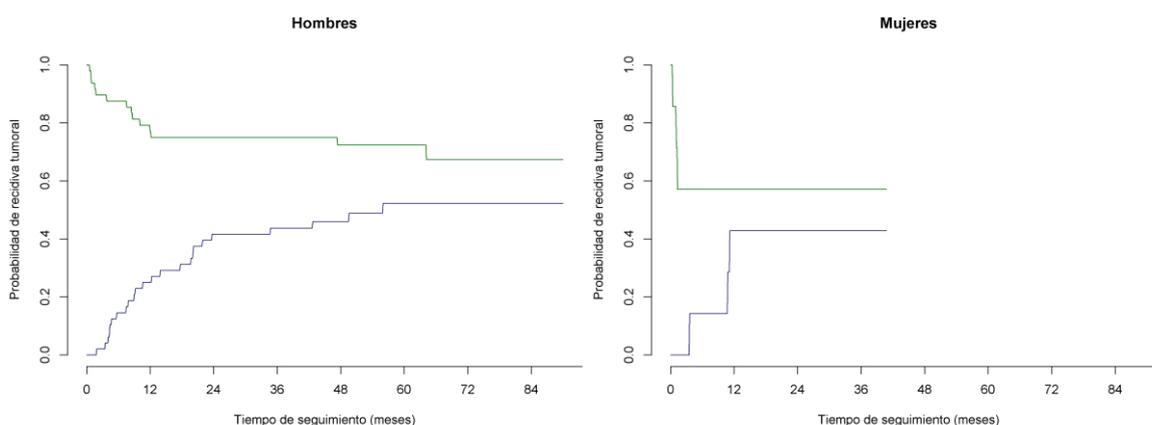


Tabla 92: Probabilidad de recidiva tumoral según el sexo
(Análisis de riesgos competitivos)

Sexo	6 meses	1 año	3 años	5 años
Hombres				
Recidiva	14,6	25,0	43,8	52,3
Exitus sin recidiva	12,5	22,9	25,0	27,6
Vivo sin recidiva	72,9	52,1	31,2	20,1
Mujeres				
Recidiva	14,3	42,9	42,9	-
Exitus sin recidiva	42,9	42,9	42,9	-
Vivo sin recidiva	42,8	14,2	14,2	-

$p=0,71$; $HR=1,22$; $IC95\%$ (HR)= $0,43-3,43$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de recidiva tumoral en cuanto a la edad de los pacientes, presentando ambos grupos una mediana próxima a los 60 años (No recidiva=61,0 vs. 57,0=Sí recidiva) (Tabla 93).

Tabla 93: Recidiva tumoral. Análisis según la edad

Edad	No recidiva				Sí recidiva						
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me	p	HR	IC 95% (HR)
	27	62,4	9,0	61,0	28	60,0	11,7	57,0	0,59	0,99	(0,95-1,03)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Tal y como muestra la Figura 93, no se encuentran diferencias en la probabilidad de recidiva tumoral en función de la edad de los pacientes ($p=0,97$), así vemos que la probabilidad de recidiva al año de seguimiento es del 27,3% tanto en menores como en mayores o iguales a 65 años. En la Tabla 94 se detallan las probabilidades de recidiva tumoral para algunos tiempos determinados.

Figura 93: Probabilidad de recidiva tumoral según la edad

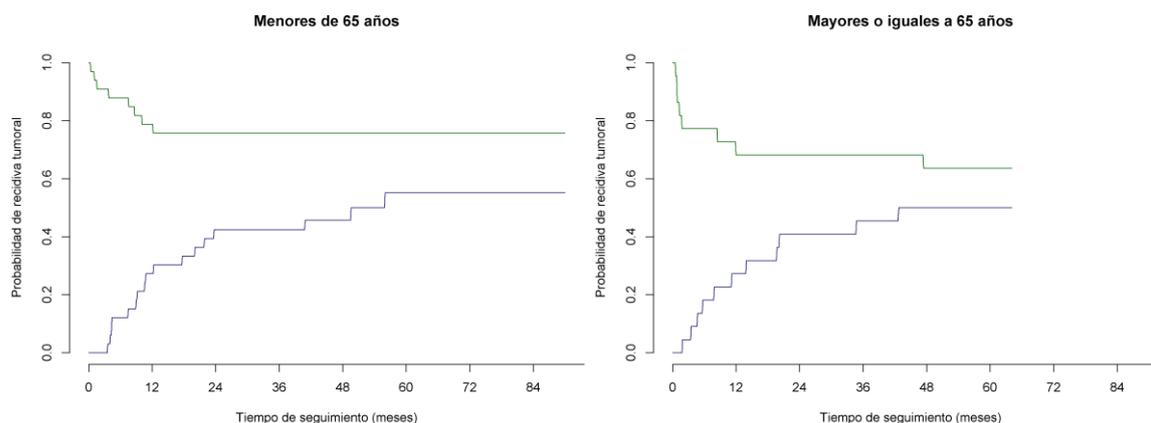


Tabla 94: Probabilidad de recidiva tumoral según la edad

Edad	6 meses	1 año	3 años	5 años
<65 años				
Recidiva	12,1	27,3	42,4	55,2
Exitus sin recidiva	12,1	21,2	24,2	24,2
Vivo sin recidiva	75,8	51,5	33,4	20,6
≥65 años				
Recidiva	18,2	27,3	45,5	50,0
Exitus sin recidiva	22,7	31,8	31,8	36,4
Vivo sin recidiva	59,1	40,9	22,7	13,6

p=0,97; HR=0,99; IC95% (HR)=0,47-2,09

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3.1.3. Recidiva tumoral según factores de riesgo y comorbilidad

Aquellos pacientes que no presentan recidivas (recidiva tumoral local y/o metástasis a distancia) en el seguimiento presentan sobrepeso (Mediana IMC: 26,3) mientras que los que sí recidivan presentan un IMC en rango de normalidad (Mediana IMC: 23,9) no llegando a existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,05) (Tabla 95).

Tabla 95: Recidiva tumoral. Análisis según el IMC

IMC	No recidiva				Sí recidiva				p	HR	IC 95% (HR)
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me			
	20	26,2	3,9	26,3	19	24,3	3,5	23,9	0,05	0,88	(0,78-1,00)

IMC: índice de masa corporal; DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al estudiar el IMC de los pacientes de forma categorizada según fueran infrapeso o normal (IMC<25 kg/m²) vs. sobrepeso u obesidad (IMC≥25 kg/m²) se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de recidiva tumoral (p=0,34) (Figura 94). Datos más detallados se encuentran en la Tabla 96.

Figura 94: Probabilidad de recidiva tumoral según el IMC

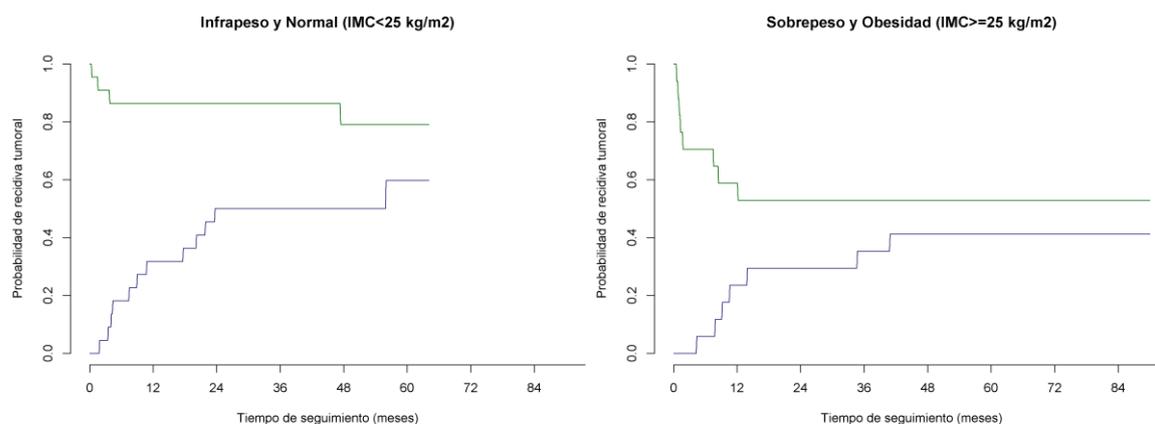


Tabla 96: Probabilidad de recidiva tumoral según el IMC

IMC categorizado	6 meses	1 año	3 años	5 años
Infrapeso-normalidad				
Recidiva	18,2	31,8	50,0	59,7
Exitus sin recidiva	13,6	13,6	13,6	20,9
Vivo sin recidiva	68,2	54,6	36,4	19,4
Sobrepeso-Obesidad				
Recidiva	5,9	23,5	35,3	41,2
Exitus sin recidiva	29,4	41,2	47,1	47,1
Vivo sin recidiva	64,7	35,3	17,6	11,7

$p=0,34$; $HR=0,65$; $IC95\% (HR)=0,26-1,59$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

No se observan diferencias significativas en la probabilidad de recidiva según la presencia de reflujo gastroesofágico al diagnóstico ($p=0,57$) tal y como se observa en la Figura 95. Datos más detallados de la probabilidad de recidiva a distintos tiempos determinados según la presencia de reflujo gastroesofágico al diagnóstico se describen en la Tabla 97.

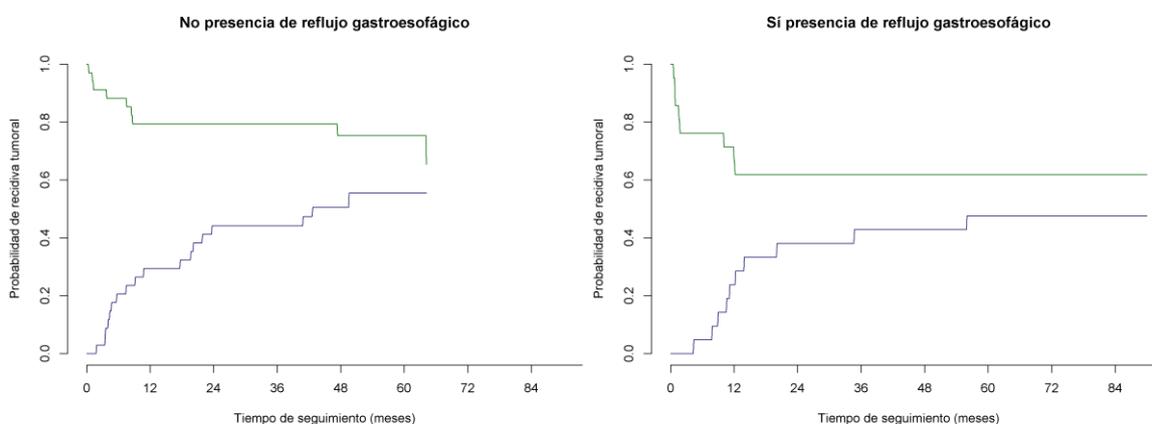
Figura 95: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de reflujo gastroesofágico

Tabla 97: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de reflujo gastroesofágico

Reflujo Gastroesofágico	6 meses	1 año	3 años	5 años
No				
Recidiva	20,6	29,4	44,1	55,5
Exitus sin recidiva	11,8	20,6	20,6	24,7
Vivo sin recidiva	67,6	50,0	35,3	19,8
Sí				
Recidiva	4,8	23,8	42,9	47,6
Exitus sin recidiva	23,8	33,3	38,1	38,1
Vivo sin recidiva	71,4	42,9	19,0	14,3

p=0,57; HR=0,80; IC95% (HR)=0,38-1,70

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, se observa que la probabilidad de recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo tal y como se aprecia en la Figura 96. Así, a los 3 años de seguimiento la probabilidad de recidiva en aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo alcanza el 51,9% vs. 35,7% en pacientes sin estos antecedentes (Tabla 98).

Figura 96: Probabilidad de recidiva tumoral según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo

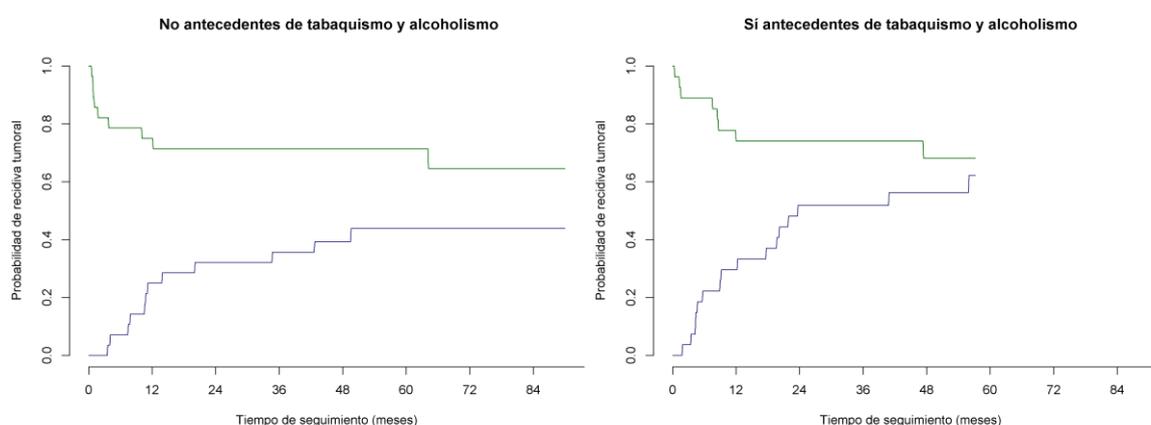


Tabla 98: Probabilidad de recidiva tumoral según antecedentes de tabaquismo y alcoholismo

Tabaquismo y alcoholismo	6 meses	1 año	3 años	5 años
No				
Recidiva	7,1	25,0	35,7	43,9
Exitus sin recidiva	21,4	25,0	28,6	28,6
Vivo sin recidiva	71,5	50,0	35,7	27,5
Sí				
Recidiva	22,2	29,6	51,9	-
Exitus sin recidiva	11,1	25,9	25,9	-
Vivo sin recidiva	66,7	44,5	22,2	-

$p=0,19$; $HR=1,63$; $IC95\% (HR)=0,78-3,38$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

A pesar de que la puntuación obtenida en el Score de Charlson es ligeramente inferior en aquellos pacientes que presentan recidivas durante el seguimiento, no llegan a existir diferencias estadísticamente significativas en esta variable (Tabla 99).

Tabla 99: Recidiva tumoral. Análisis según el Score de Charlson

Charlson	No recidiva				Sí recidiva						
	n	Media	DT	Me	n	Media	DT	Me	p	HR	IC 95% (HR)
Charlson	27	1,22	1,67	0,00	28	0,82	0,91	1,00	0,21	0,85	(0,66-1,10)
Charlson ajustado edad	27	3,04	1,95	3,00	28	2,43	2,00	1,37	0,20	0,88	(0,73-1,07)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Así, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de recidiva entre aquellos pacientes sin comorbilidad asociada y los pacientes con baja ($p=0,56$; $HR=0,75$; $IC95\% (HR)=0,29-1,97$) o alta comorbilidad ($p=0,56$; $HR=0,78$; $IC95\% (HR)=0,35-1,78$) (Figura 97, Tabla 100).

Figura 97: Probabilidad de recidiva tumoral según el Score de Charlson ajustado por edad

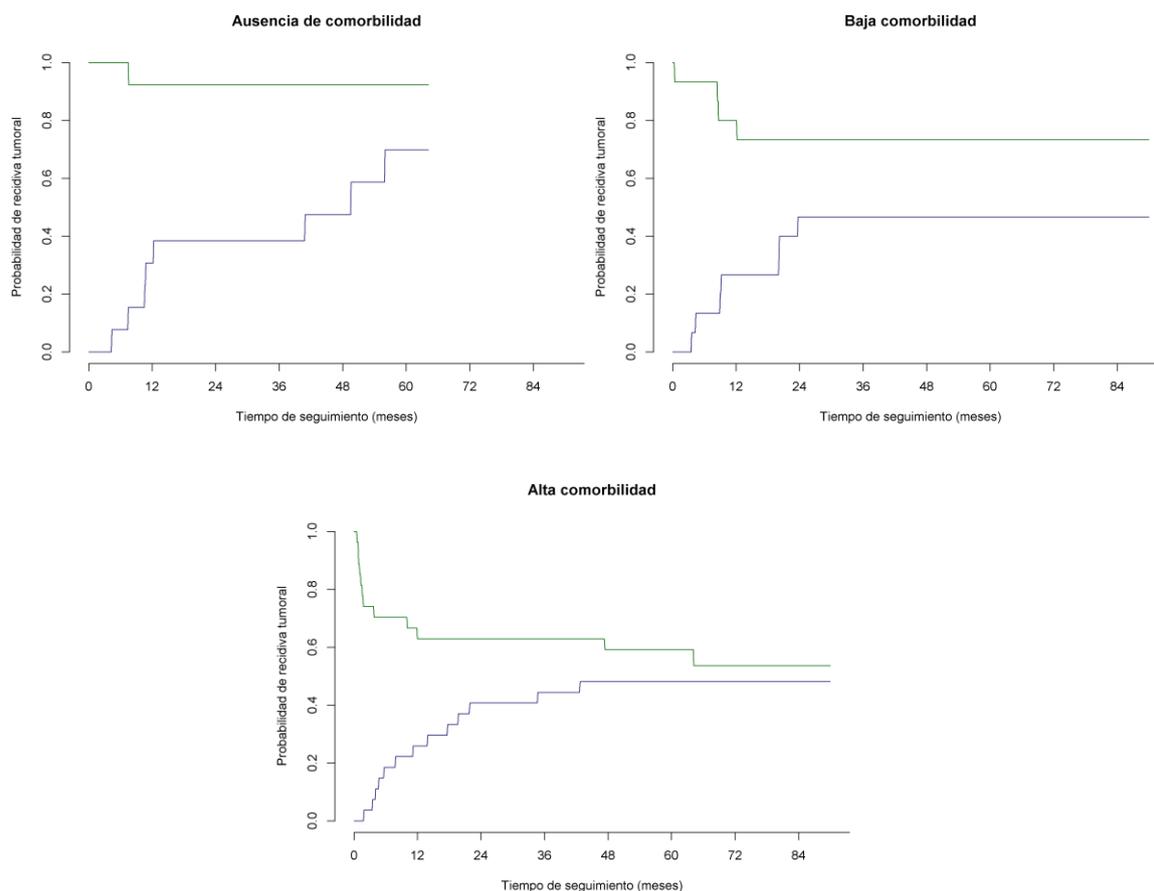


Tabla 100: Probabilidad de recidiva tumoral según el Score de Charlson ajustado por edad

Charlson ajustado por edad	6 meses	1 año	3 años	5 años
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)				
Recidiva	7,7	30,8	38,5	69,9
Exitus sin recidiva	0,0	7,7	7,7	7,7
Vivo sin recidiva	92,3	61,5	53,8	22,4
Baja comorbilidad (2 puntos)				
Recidiva	13,3	26,7	46,7	46,7
Exitus sin recidiva	6,7	20,0	26,7	26,7
Vivo sin recidiva	80,0	53,3	26,6	26,6
Alta comorbilidad (≥3 puntos)				
Recidiva	18,5	25,9	44,4	48,1
Exitus sin recidiva	29,6	37,0	37,0	40,7
Vivo sin recidiva	51,9	37,1	18,6	11,2

5.4.3.1.4. Recidiva tumoral según características clínicas

La probabilidad de recidiva tumoral es superior, aunque no de forma significativa ($p=0,09$), en todos los tiempos de estudio en aquellos pacientes que presentaban al diagnóstico disfagia tal y como se muestra en la Figura 98. Así, a los 5 años de seguimiento la probabilidad de recidiva en aquellos pacientes con disfagia al diagnóstico se sitúa en el 58,8% mientras que es del 33,3% en aquellos pacientes sin presencia de disfagia al diagnóstico (Tabla 101).

Figura 98: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de disfagia al diagnóstico

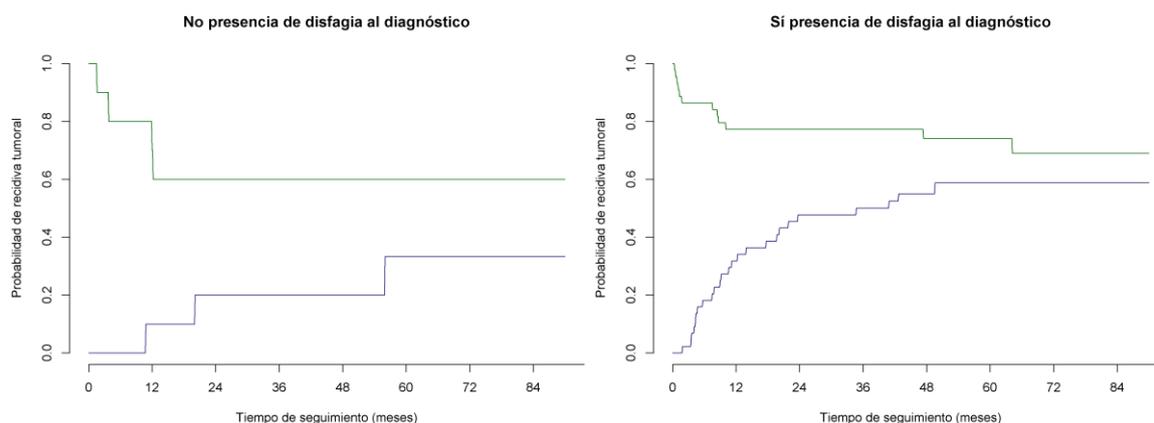


Tabla 101: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de disfagia al diagnóstico

Disfagia al diagnóstico	6 meses	1 año	3 años	5 años
No				
Recidiva	0,0	10,0	20,0	33,3
Exitus sin recidiva	20,0	30,0	40,0	40,0
Vivo sin recidiva	80,0	60,0	40,0	26,7
Sí				
Recidiva	18,2	31,8	50,0	58,8
Exitus sin recidiva	13,6	22,7	22,7	25,9
Vivo sin recidiva	68,2	45,5	27,3	15,3

$p=0,09$; $HR=2,60$; $IC95\% (HR)=0,86-7,86$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

La probabilidad de recidiva tumoral es superior a lo largo del tiempo de seguimiento en aquellos pacientes que presentaban pérdida de peso al diagnóstico, aunque no llegan a existir diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,11$). (Figura 99, Tabla 102).

Figura 99: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de pérdida de peso al diagnóstico

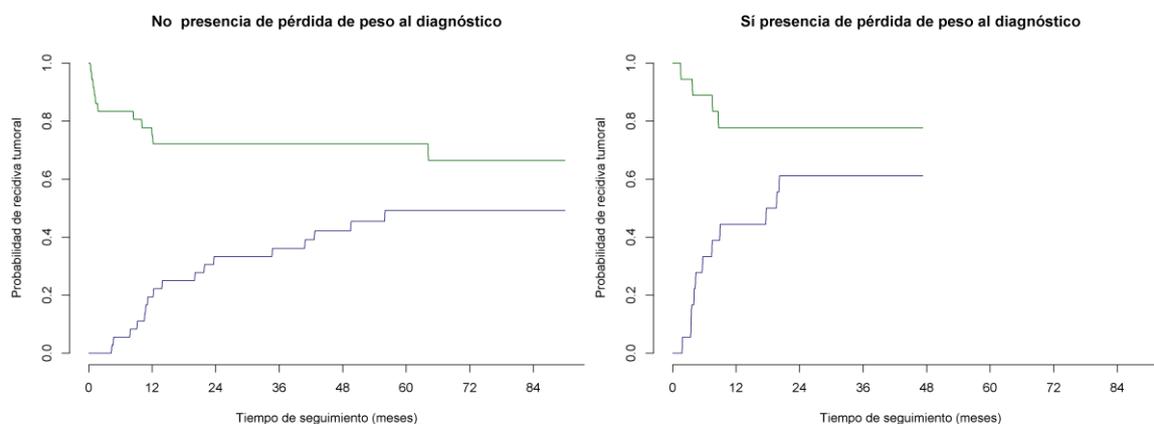


Tabla 102: Probabilidad de recidiva tumoral según presencia de pérdida de peso al diagnóstico

Pérdida de peso al diagnóstico	6 meses	1 año	3 años	5 años
No				
Recidiva	5,6	19,4	36,1	49,3
Exitus sin recidiva	16,7	25,0	27,8	27,8
Vivo sin recidiva	77,7	55,6	36,1	22,9
Sí				
Recidiva	33,3	44,4	61,1	-
Exitus sin recidiva	11,1	22,2	22,2	-
Vivo sin recidiva	55,6	33,4	16,7	-

$p=0,11$; $HR=1,90$; $IC95\% (HR)=0,86-4,19$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3.1.5. Recidiva tumoral según diagnóstico de anatomía patológica

En la Figura 100 se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de recidiva en función del diagnóstico de anatomía patológica en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa. En la Tabla 103 se detallan las probabilidades de recidiva para diferentes tiempos según el diagnóstico de anatomía patológica. La probabilidad de recidiva a los 5 años de seguimiento en el CCE es del 54,0% vs. 50,0% en los AC.

Figura 100: Probabilidad de recidiva tumoral según diagnóstico de anatomía patológica

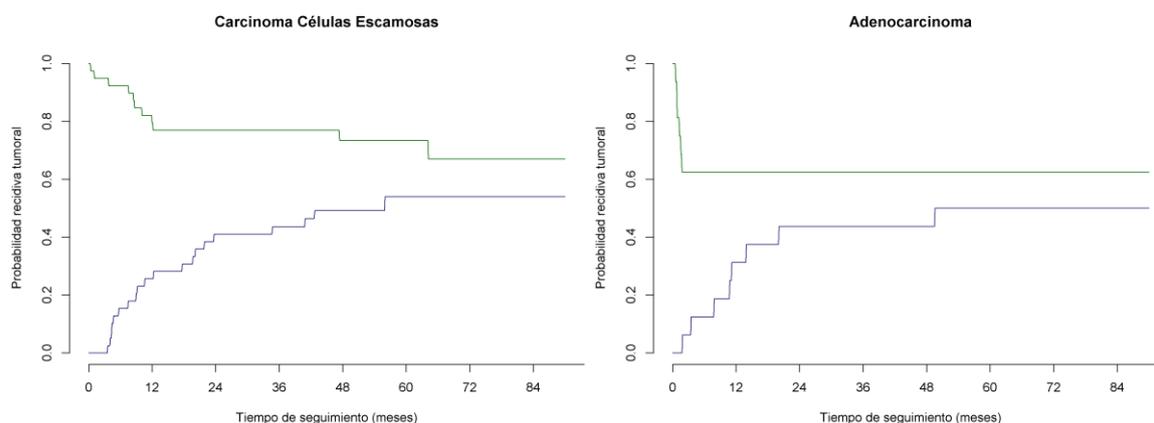


Tabla 103: Probabilidad de recidiva tumoral según diagnóstico de anatomía patológica

Diagnóstico de anatomía patológica	6 meses	1 año	3 años	5 años
Carcinoma Células Escamosas				
Recidiva	15,4	25,6	43,6	54,0
Exitus sin recidiva	7,7	20,5	23,1	26,6
Vivo sin recidiva	76,9	53,9	33,3	19,4
Adenocarcinoma				
Recidiva	12,5	31,3	43,8	50,0
Exitus sin recidiva	37,5	37,5	37,5	37,5
Vivo sin recidiva	50,0	31,2	18,7	12,5

$p=0,98$; $HR=0,99$; $IC95\% (HR)=0,44-2,25$

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3.1.6. Recidiva tumoral según clasificación TNM

Los pacientes muestran una evolución diferente según el estadio tumoral al diagnóstico. A los tres años de seguimiento, la supervivencia libre de recidiva es de un 44% en pacientes en estadio 0-II mientras que es de un 12,5% en pacientes en estadios III-IV (Figura 101, Tabla 104).

Figura 101: Probabilidad de recidiva tumoral según clasificación TNM

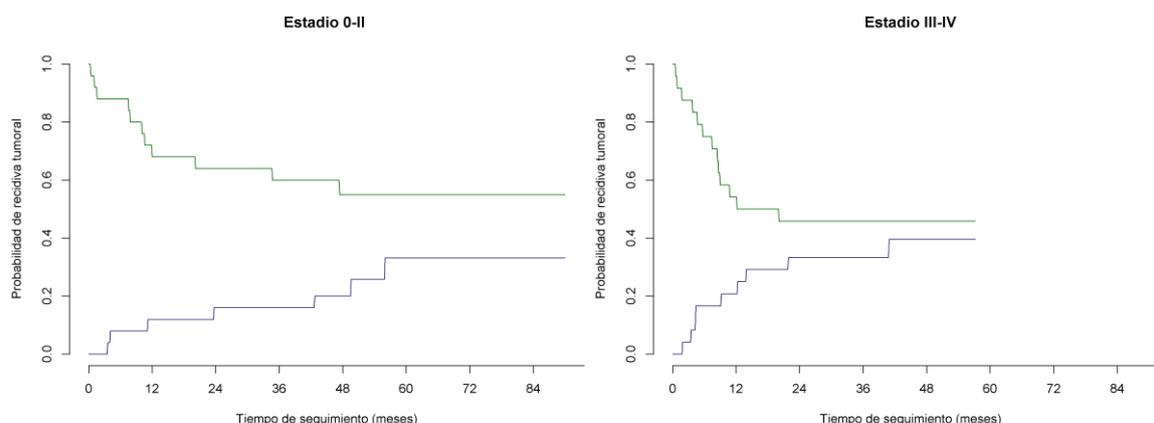


Tabla 104: Probabilidad de recidiva tumoral según clasificación TNM

Estadía TNM	6 meses	1 año	3 años	5 años
Estadios 0-II				
Recidiva	8,0	12,0	16,0	33,1
Exitus sin recidiva	12,0	32,0	40,0	45,0
Vivo sin recidiva	80,0	56,0	44,0	21,9
Estadios III-IV				
Recidiva	16,7	20,8	33,3	-
Exitus sin recidiva	25,0	45,8	54,2	-
Vivo sin recidiva	58,3	33,4	12,5	-

p=0,083; HR=1,96; IC95% (HR)=0,92-4,19

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.4.3.1.7. Recidiva tumoral según manejo terapéutico

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de recidiva entre aquellos pacientes con tratamiento exclusivamente quirúrgico y los pacientes con tratamiento combinado (quirúrgico + oncológico) ($p=0,95$).

Así, la supervivencia libre de recidiva a los 5 años de seguimiento se sitúa en el 16,8% en aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico exclusivo vs. 18,2% en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico más oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) (Figura 102, Tabla 105).

Figura 102: Probabilidad de recidiva tumoral según manejo terapéutico

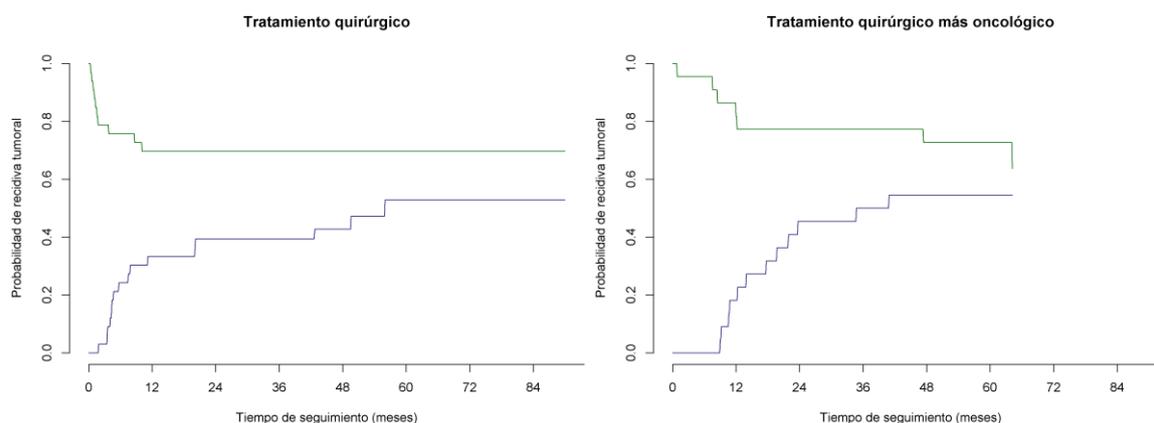


Tabla 105: Probabilidad de recidiva tumoral según manejo terapéutico

Manejo Terapéutico	6 meses	1 año	3 años	5 años
Quirúrgico				
Recidiva	24,2	33,3	39,4	52,9
Exitus sin recidiva	24,2	30,3	50,0	30,3
Vivo sin recidiva	51,6	36,4	10,6	16,8
Quirúrgico + Oncológico				
Recidiva	0,0	18,2	30,3	54,5
Exitus sin recidiva	4,5	18,2	22,7	27,3
Vivo sin recidiva	95,5	63,6	47,0	18,2

$p=0,95$; HR=1,02; IC95% (HR)=0,50-2,11

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.5. Relación de la frecuentación a los servicios hospitalarios, pruebas e ingresos en el seguimiento con el pronóstico

Como ya se comentó anteriormente, se estudió la frecuentación a los servicios hospitalarios, pruebas e ingresos durante el seguimiento de los pacientes y por año de seguimiento y su relación con la mortalidad global, la mortalidad específica y la supervivencia libre de recidiva.

Dado que el fundamento curativo para el cáncer de esófago ha sido tradicionalmente la cirugía, se decidió estudiar por separado la frecuentación, pruebas e ingresos durante el seguimiento de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

Por último, considerando que la estrategia de seguimiento es más intensiva una vez que se produce un evento en el seguimiento se ha estudiado el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva tumoral local, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), para así evitar sobreestimar el número de pruebas, exploraciones e ingresos realizados durante el seguimiento de estos pacientes.

5.5.1. Supervivencia global

El número medio de consultas, pruebas e ingresos por paciente y por paciente y año de seguimiento se muestran en la Tabla 106. Así, la mediana de radiografías de tórax es de 2,4 por año de seguimiento en los pacientes fallecidos mientras que en los no fallecidos es de 0,9 ($p<0,001$). La mediana del número de ingresos por año de seguimiento es de 1,6 en los pacientes fallecidos al final del período de seguimiento y de 0,2 en los no fallecidos ($p<0,001$) (Tabla 106).

Tabla 106: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento

Mortalidad global									
	No fallecidos			Sí fallecidos			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	11,4	8,9	10	3,1	5,9	0,0	<0,001	0,893	(0,862-0,925)
Consultas/paciente/año	2,8	2,6	2,1	2,3	3,5	0,0	0,029	0,938	(0,886-0,993)
Endoscopias/paciente	2,1	2,6	1,0	0,9	2,1	0,0	<0,001	0,795	(0,712-0,886)
Endoscopias/paciente/año	0,5	0,7	0,2	0,7	1,3	0,0	0,811	0,982	(0,849-1,137)
Rxs Tórax/paciente	5,5	5,2	4,0	3,6	4,8	2,0	<0,001	0,913	(0,876-0,951)
Rxs Tórax/paciente/año	1,2	1,4	0,9	5,7	16,3	2,4	<0,001	1,019	(1,011-1,027)
TACs/paciente	2,2	2,4	2,0	1,1	2,2	0,0	<0,001	0,826	(0,754-0,905)
TACs/paciente/año	0,7	1,3	0,3	1,4	3,7	0,0	<0,001	1,118	(1,058-1,180)
Ingresos/paciente	1,9	2,5	1,0	2,2	3,4	1,0	0,002	0,913	(0,861-0,969)
Ingresos/paciente/año	0,6	1,2	0,2	2,6	3,9	1,6	<0,001	1,105	(1,059-1,153)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Cuando se estudian aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa se observa que existen diferencias significativas en las pruebas realizadas y en el número de ingresos. Así, aquellos pacientes que al final del período de seguimiento habían fallecido tenían una mediana de radiografías de tórax ($p=0,001$), TACs ($p=0,016$) e ingresos ($p=0,007$) por año de seguimiento superior a la de los no fallecidos al final del período (Tabla 107).

Tabla 107: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento, y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Mortalidad global									
	No fallecidos			Sí fallecidos			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	11,8	8,8	13,0	6,8	8,1	4,0	<0,001	0,916	(0,872-0,962)
Consultas/paciente/año	3,1	2,8	2,3	4,2	4,1	3,1	0,182	1,066	(0,971-1,170)
Endoscopias/paciente	2,5	2,8	2,0	2,1	3,5	1,0	0,075	0,903	(0,808-1,010)
Endoscopias/paciente/año	0,7	0,8	0,3	1,2	1,5	0,9	0,246	1,128	(0,920-1,382)
Rxs Tórax/paciente	7,1	5,2	7,0	6,5	6,0	6,5	0,175	0,958	(0,900-1,019)
Rxs Tórax/paciente/año	1,6	1,3	1,6	9,4	28,4	3,7	0,001	1,021	(1,009-1,034)
TACs/paciente	2,1	1,7	2,0	1,9	2,9	1,0	0,061	0,876	(0,763-1,006)
TACs/paciente/año	0,8	1,4	0,5	1,9	5,5	0,5	0,016	1,183	(1,032-1,356)
Ingresos/paciente	2,1	2,6	1,0	3,4	4,6	2,5	0,676	0,985	(0,918-1,057)
Ingresos/paciente/año	0,8	1,5	0,2	2,3	2,5	1,6	0,007	1,169	(1,043-1,309)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al estudiar el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva tumoral, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), se observa que los pacientes que al final del período de seguimiento habían fallecido se habían sometido a un mayor número de pruebas, exploraciones e ingresos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el caso de las radiografías de tórax ($p < 0,001$), los TACs ($p = 0,013$) y los ingresos ($p = 0,016$) por año de seguimiento (Tabla 108).

Tabla 108: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

	Mortalidad global								
	No fallecidos			Sí fallecidos			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	9,8	9,3	5,0	1,8	2,5	1,0	0,001	0,772	(0,669-0,891)
Consultas/paciente/año	3,1	2,8	2,8	4,4	4,5	3,7	0,158	1,062	(0,977-1,155)
Endoscopias/paciente	2,4	2,8	2,0	1,5	2,4	0,5	0,020	0,839	(0,724-0,973)
Endoscopias/paciente/año	0,7	0,8	0,4	1,4	2,7	0,1	0,443	1,043	(0,937-1,162)
Rxs Tórax/paciente	7,0	5,2	7,0	4,6	4,1	4,0	0,047	0,925	(0,857-0,999)
Rxs Tórax/paciente/año	1,6	1,4	1,6	10,9	29,3	3,1	<0,001	1,022	(1,010-1,034)
TACs/paciente	2,0	1,6	2,0	1,1	1,9	0,0	0,005	0,750	(0,612-0,918)
TACs/paciente/año	0,8	1,4	0,5	1,6	5,6	0,0	0,013	1,156	(1,031-1,296)
Ingresos/paciente	1,8	2,5	1,0	2,0	2,2	2,0	0,401	0,944	(0,824-1,081)
Ingresos/paciente/año	0,8	1,5	0,2	2,2	2,6	1,1	0,016	1,148	(1,026-1,284)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

En aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox para determinar qué variables se asocian con la supervivencia global y determinar la relación de la frecuentación a los servicios hospitalarios, pruebas e ingresos en el seguimiento con el pronóstico de los pacientes. Así, se observa que la probabilidad de fallecer aumenta al ser mujer (HR=3,303; p=0,011), a mayor puntuación obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson (HR=1,366; p=0,020) y en aquellos pacientes con pérdida de peso al momento del diagnóstico (HR=2,357; p=0,023).

No se observa asociación entre el número de consultas realizadas, por año de seguimiento, antes de la presentación de un nuevo evento (recidiva, metástasis o nueva neoplasia) y la probabilidad de fallecer (Tabla 109).

Tabla 109: Análisis multivariado de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Variables	B	E.T	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	1,195	0,472	0,011	3,303	(1,309-8,338)
Edad	0,015	0,016	0,353	1,015	(0,984-1,047)
Score de Charlson	0,312	0,135	0,020	1,366	(1,049-1,779)
Pérdida de peso	0,857	0,376	0,023	2,357	(1,127-4,928)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,664	0,437	0,129	1,942	(0,825-4,573)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,760	0,559	0,174	2,138	(0,714-6,399)
Tratamiento (quirúrgico + oncológico vs. quirúrgico)	0,276	0,384	0,473	1,317	(0,621-2,795)
Consultas antes de nuevo evento/paciente/año	0,048	0,049	0,333	1,049	(0,952-1,155)

AC: adenocarcinoma; CCE: carcinoma células escamosas; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.5.2. Supervivencia específica

La mediana de radiografías de tórax es de 2,2 por año de seguimiento en los pacientes fallecidos por el tumor vs. 1,6 en aquellos no fallecidos por el tumor ($p < 0,001$). La mediana del número de ingresos por año de seguimiento es de 1,5 en los pacientes fallecidos por el tumor vs. 0,5 en los no fallecidos por el tumor ($p < 0,001$) (Tabla 110).

Tabla 110: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento

Mortalidad específica									
	No fallecido por el tumor			Sí fallecido por el tumor			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	11,0	9,5	7,0	2,8	5,3	0,0	<0,001	0,887	(0,850-0,925)
Consultas/paciente/año	2,9	2,9	1,8	2,2	3,5	0,0	0,022	0,936	(0,884-0,990)
Endoscopias/paciente	2,8	4,2	1,0	0,7	1,4	0,0	<0,001	0,718	(0,621-0,829)
Endoscopias/paciente/año	0,8	1,2	0,3	0,7	1,3	0,0	0,550	0,948	(0,796-1,130)
Rxs Tórax/paciente	7,4	7,7	6,0	3,1	3,8	2,0	<0,001	0,886	(0,844-0,930)
Rxs Tórax/paciente/año	2,0	2,3	1,6	5,8	16,7	2,2	<0,001	1,020	(1,010-1,030)
TACs/paciente	3,1	3,6	2,0	0,9	1,7	0,0	<0,001	0,762	(0,687-0,846)
TACs/paciente/año	1,0	1,3	0,4	1,4	3,8	0,0	<0,001	1,110	(1,060-1,160)
Ingresos/paciente	3,9	5,8	2,0	1,9	2,5	1,0	<0,001	0,861	(0,801-0,925)
Ingresos/paciente/año	1,3	2,0	0,5	2,6	3,9	1,5	<0,001	1,100	(1,050-1,150)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al estudiar las pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento de aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el número de radiografías de tórax ($p<0,001$) y en el número de TACs ($p<0,001$) realizados por año de seguimiento, siendo el número mayor en ambas pruebas en los pacientes fallecidos por el tumor (Tabla 111).

Tabla 111: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento, y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Mortalidad específica									
	No fallecido por el tumor			Sí fallecido por el tumor			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	12,7	10,0	10,0	6,1	7,1	4,0	<0,001	0,904	(0,859-0,951)
Consultas/paciente/año	3,4	3,3	2,1	4,1	4,0	3,3	0,420	1,050	(0,938-1,170)
Endoscopias/paciente	4,0	5,0	2,0	1,5	2,1	1,0	0,004	0,802	(0,690-0,932)
Endoscopias/paciente/año	1,1	1,5	0,6	1,1	1,4	0,8	0,950	1,010	(0,780-1,300)
Rxs Tórax/paciente	8,9	8,0	8,5	5,7	4,5	6,0	0,026	0,919	(0,853-0,990)
Rxs Tórax/paciente/año	2,2	2,5	1,6	9,7	29,4	4,1	<0,001	1,020	(1,010-1,030)
TACs/paciente	2,9	3,2	2,0	1,6	2,3	1,0	0,014	0,810	(0,685-0,958)
TACs/paciente/año	1,0	1,4	0,6	1,9	5,7	0,4	<0,001	1,160	(1,100-1,220)
Ingresos/paciente	4,4	7,0	2,0	2,6	2,5	2,0	0,053	0,914	(1,090-0,834)
Ingresos/paciente/año	1,5	2,4	0,5	2,2	2,4	1,6	0,220	1,100	(0,944-1,290)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al estudiar el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva tumoral, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), se observa que los pacientes fallecidos por el tumor se habían sometido a un mayor número de radiografías de tórax ($p < 0,001$) y de TACs ($p < 0,001$) por año de seguimiento (Tabla 112).

Tabla 112: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Mortalidad específica									
	No fallecido por el tumor			Sí fallecido por el tumor			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	9,1	8,6	5,5	1,4	2,0	1,0	<0,001	0,726	(0,628-0,839)
Consultas/paciente/año	3,6	3,4	2,8	4,3	4,4	3,9	0,420	1,040	(0,944-1,150)
Endoscopias/paciente	3,3	3,7	2,0	1,1	1,5	0,0	<0,001	0,747	(0,644-0,868)
Endoscopias/paciente/año	1,5	3,2	0,5	1,2	2,1	0,0	0,740	0,976	(0,845-1,130)
Rxs Tórax/paciente	6,4	5,1	6,5	4,6	4,1	4,0	0,099	0,931	(0,855-1,010)
Rxs Tórax/paciente/año	1,6	1,3	1,5	11,6	30,3	3,9	<0,001	1,020	(1,010-1,030)
TACs/paciente	2,0	1,5	2,0	1,0	1,9	0,0	0,015	0,734	(0,571-0,942)
TACs/paciente/año	0,9	1,3	0,6	1,6	5,7	0,0	<0,001	1,140	(1,100-1,190)
Ingresos/paciente	2,6	3,1	1,5	1,7	1,8	1,0	0,052	0,870	(0,756-1,000)
Ingresos/paciente/año	1,4	2,6	0,3	2,1	2,4	1,0	0,320	1,080	(0,925-1,270)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

En aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa se realizó un análisis mediante riesgos competitivos para determinar qué variables se asocian con la supervivencia específica y determinar la relación de la frecuentación a los servicios hospitalarios, pruebas e ingresos en el seguimiento con el pronóstico de los pacientes. Así, se observa que la probabilidad de fallecer por el cáncer de esófago aumenta al ser mujer (HR=3,300; p=0,018) y en aquellos pacientes con estadio IV tumoral al momento del diagnóstico (HR=2,580; p=0,012).

No se observa asociación entre el número de consultas realizadas, por año de seguimiento, antes de la presentación de un nuevo evento (recidiva, metástasis o nueva neoplasia) y la probabilidad de fallecer (Tabla 113).

Tabla 113: Análisis multivariado de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

Variables	B	E.T	p	HR	IC 95% (HR)
Sexo (Mujer vs. Hombre)	1,193	0,504	0,018	3,300	(1,229-8,840)
Edad	0,012	0,013	0,340	1,010	(0,988-1,040)
Score de Charlson	0,228	0,154	0,140	1,260	(0,928-1,700)
Pérdida de peso	0,625	0,422	0,140	1,870	(0,817-4,270)
Tipo Histológico (AC vs. CCE)	0,604	0,440	0,170	1,830	(0,772-4,330)
TNM (IV vs. III, II, I, 0)	0,946	0,377	0,012	2,580	(1,230-5,390)
Tratamiento (quirúrgico + oncológico vs. quirúrgico)	0,063	0,405	0,880	1,060	(0,481-2,350)
Consultas antes de nuevo evento/paciente/año	0,027	0,058	0,640	1,030	(0,917-1,150)

AC: adenocarcinoma; CCE: carcinoma células escamosas; B: coeficiente de regresión; ET: error típico; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

5.5.3. Supervivencia libre de recidiva (recidiva local y/o metástasis de nueva aparición)

Estudiando las pruebas, exploraciones e ingresos realizados desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de último contacto, en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa, se observa que la mediana de consultas ($p=0,004$) y de endoscopias ($p=0,027$) por paciente y por año de seguimiento, así como el número de TACs por paciente ($p=0,009$) y el número de ingresos por paciente y año de seguimiento ($p=0,004$) es superior en los pacientes que al final del período de seguimiento presentaron una recidiva tumoral (Tabla 114).

Tabla 114: Pruebas, exploraciones e ingresos durante el seguimiento y por año de seguimiento, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

	No recidiva			Sí recidiva			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	7,0	9,8	2,0	9,0	7,4	6,5	0,88	1,00	(0,97-1,03)
Consultas/paciente/año	2,2	3,3	1,1	5,5	3,5	5,4	0,004	1,17	(1,05-1,30)
Endoscopias/paciente	2,3	4,3	0,0	2,3	2,2	1,5	0,71	0,99	(0,90-1,07)
Endoscopias/paciente/año	0,6	1,3	0,0	1,6	1,4	1,1	0,027	1,37	(1,04-1,80)
Rxs Tórax/paciente	5,8	7,1	5,0	7,6	4,3	7,0	0,33	1,03	(0,98-1,08)
Rxs Tórax/paciente/año	9,7	36,3	1,5	6,2	5,1	4,7	0,67	1,00	(0,99-1,01)
TACs/paciente	1,1	1,7	0,0	2,8	3,2	2,0	0,009	1,10	(1,02-1,18)
TACs/paciente/año	1,6	7,0	0,0	1,6	1,4	1,2	1,00	1,00	(0,95-1,06)
Ingresos/paciente	2,4	5,6	0,0	3,9	2,3	3,0	0,40	1,03	(0,963-1,10)
Ingresos/paciente/año	1,0	2,1	0,0	2,9	2,3	2,8	0,004	1,25	(1,08-1,45)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Al estudiar el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva tumoral local, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), se observa que los pacientes que han recidivado tienen una mayor mediana de consultas ($p=0,001$) e ingresos hospitalarios ($p=0,022$) por paciente y año de seguimiento (Tabla 115).

Tabla 115: Pruebas, exploraciones e ingresos desde el diagnóstico de cáncer de esófago hasta que se produce un evento en el seguimiento o hasta la fecha de último contacto, en pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía con intención curativa

	No recidiva			Sí recidiva			p	HR	IC 95% (HR)
	Media	DT	Me	Media	DT	Me			
Consultas/paciente	5,7	8,0	2,0	1,5	1,6	1,0	0,001	0,85	(0,77-0,94)
Consultas/paciente/año	2,3	3,4	1,1	5,7	4,1	4,9	0,001	1,17	(1,06-1,28)
Endoscopias/paciente	2,0	3,3	0,0	1,5	1,6	1,0	0,27	0,94	(0,83-1,05)
Endoscopias/paciente/año	0,8	2,5	0,0	1,7	2,3	1,1	0,25	1,09	(0,94-1,27)
Rxs Tórax/paciente	4,6	4,6	5,0	5,7	4,4	4,0	0,28	1,04	(0,97-1,10)
Rxs Tórax/paciente/año	9,3	36,4	1,2	8,9	11,1	4,5	0,84	1,00	(0,99-1,01)
TACs/paciente	1,0	1,5	0,0	1,5	2,1	1,0	0,69	1,03	(0,90-1,17)
TACs/paciente/año	1,6	7,0	0,0	1,1	1,4	0,4	0,61	0,99	(0,93-1,04)
Ingresos/paciente	1,6	2,6	0,0	2,3	1,7	2,0	0,32	1,07	(0,94-1,21)
Ingresos/paciente/año	1,0	2,2	0,0	2,7	2,4	2,4	0,022	1,22	(1,03-1,45)

DT: desviación típica; Me: mediana; HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

Consideramos, en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa que han recidivado, la correlación entre el número de consultas, endoscopias, radiografías de tórax y TACs realizados por paciente y año de seguimiento y el tiempo hasta el diagnóstico de la recidiva (Tabla 116). Se observa una correlación negativa y significativa con el número de radiografías e ingresos, de modo que el realizar radiografías con una mayor frecuencia o ingresar un mayor número de veces se asocia significativamente al diagnóstico más temprano de recidivas tumorales.

Tabla 116: Correlación entre el número de consultas, endoscopias, radiografías de tórax y TACs realizados por paciente y año de seguimiento hasta el diagnóstico de la recidiva y el tiempo hasta el diagnóstico de la recidiva en pacientes sometidos a cirugía curativa.

	Correlación (Rho de Spearman)	p
Consultas/paciente/año	-0,279	0,151
Endoscopias/paciente/año	-0,104	0,600
Rxs Tórax/paciente/año	-0,728	<0,001
TACs/paciente/año	0,327	0,089
Ingresos/paciente/año	-0,455	0,015

En la Figura 103 se observa que la probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes que acuden 3 o más veces a una consulta hospitalaria. Así, al año de seguimiento la probabilidad de detectar una recidiva alcanza el 42,9% en aquellos pacientes con 3 o más consultas frente al 11,1% en los pacientes con menos de 3 consultas hospitalarias. En la Tabla 117 se detallan las probabilidades de recidiva para otros tiempos determinados.

Figura 103: Probabilidad de recidiva tumoral según número de consultas hospitalarias

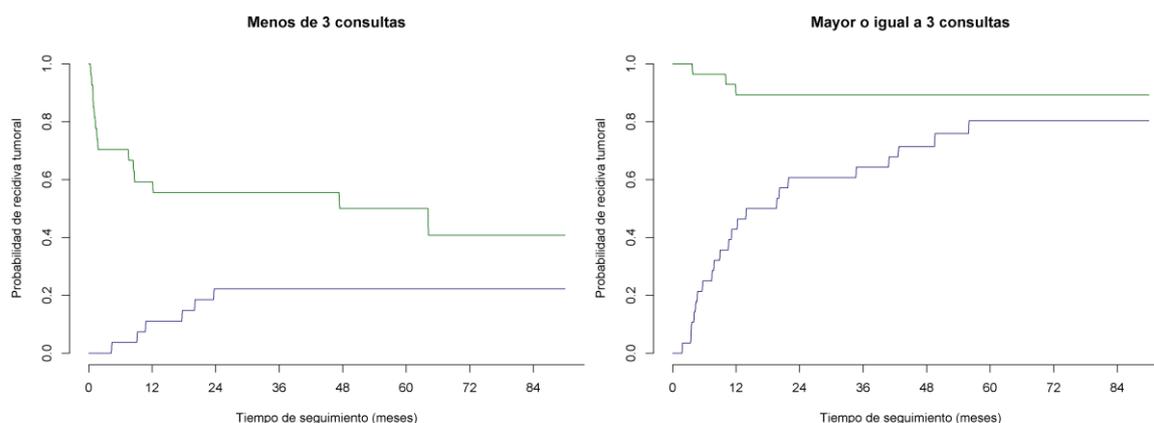


Tabla 117: Probabilidad de recidiva tumoral según número de consultas hospitalarias

	6 meses	1 año	3 años	5 años
< 3 Consultas hospitalarias				
Recidiva	3,7	11,1	22,2	22,2
Exitus sin recidiva	29,6	40,7	44,4	50,0
Vivo sin recidiva	66,7	48,2	33,4	27,8
≥ 3 Consultas hospitalarias				
Recidiva	25,0	42,9	64,3	80,4
Exitus sin recidiva	3,6	10,7	10,7	10,7
Vivo sin recidiva	71,4	46,4	25,0	8,9

$p < 0,001$; HR=5,55; IC95%(HR)=2,26-13,60

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

La probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en pacientes sometidos a una o más endoscopias tal y como muestra la Figura 104. Así, al año de seguimiento la probabilidad de detectar una recidiva alcanza el 47,6% en aquellos pacientes sometidos a una o más endoscopias frente al 14,7% en pacientes a los que no se les ha realizado ninguna endoscopia (Tabla 118).

Figura 104: Probabilidad de recidiva tumoral según número de endoscopias

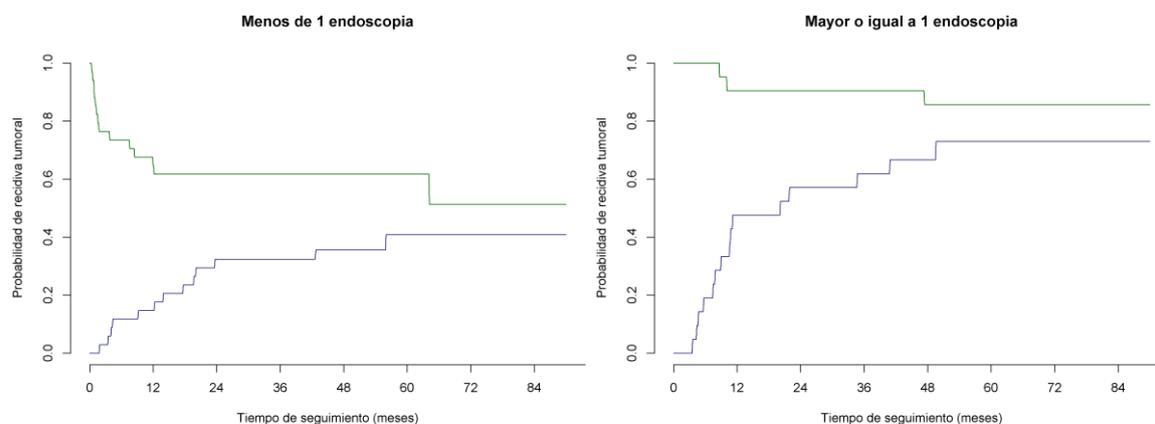


Tabla 118: Probabilidad de recidiva tumoral según número de endoscopias

	6 meses	1 año	3 años	5 años
< 1 Endoscopia				
Recidiva	11,8	14,7	32,4	40,8
Exitus sin recidiva	26,5	35,3	38,2	38,2
Vivo sin recidiva	61,7	50,0	29,4	21,0
≥ 1 Endoscopia				
Recidiva	19,4	47,6	61,9	73,0
Exitus sin recidiva	0,0	9,5	9,5	14,3
Vivo sin recidiva	80,6	42,9	28,6	12,7

p=0,016; HR=2,46; IC95%(HR)=1,18-5,12

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

En la Figura 105 se observa que la probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes a los que se les hacen 2 o más radiografías de tórax frente a los que se les hacen menos de 2. Así, la probabilidad de detección de una recidiva a los 3 años de seguimiento es del 66,7% en pacientes con 2 o más radiografías frente al 9,1% en pacientes con menos de 2 radiografías (Tabla 119).

Figura 105: Probabilidad de recidiva tumoral según número de radiografías de tórax

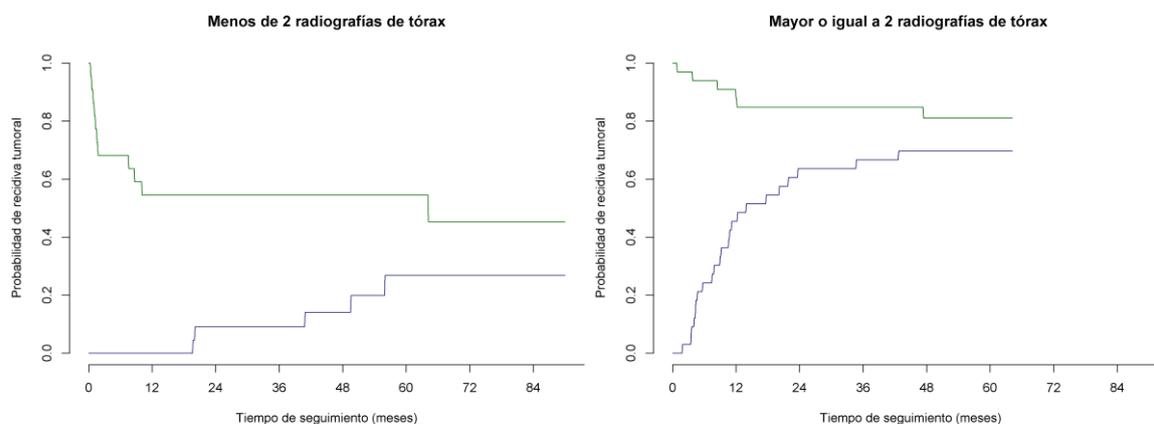


Tabla 119: Probabilidad de recidiva tumoral según número de radiografías de tórax

	6 meses	1 año	3 años	5 años
< 2 Radiografías de tórax				
Recidiva	0,0	0,0	9,1	26,8
Exitus sin recidiva	31,8	45,5	45,5	45,5
Vivo sin recidiva	68,2	54,5	45,4	27,7
≥ 2 Radiografías de tórax				
Recidiva	24,2	45,5	66,7	69,7
Exitus sin recidiva	6,1	12,1	15,2	18,9
Vivo sin recidiva	69,7	42,4	18,1	11,4

p<0,001; HR=5,35; IC95%(HR)=2,22-12,9

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

La probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes a los que se les hacen 1 o más TACs (Figura 106). Así, la probabilidad de detección de una recidiva a los 3 años de seguimiento es del 75,0% en pacientes con 1 o más TACs frente al 34,9% en pacientes a los que no se les ha realizado ningún TAC (Tabla 120).

Figura 106: Probabilidad de recidiva tumoral según número de TACs

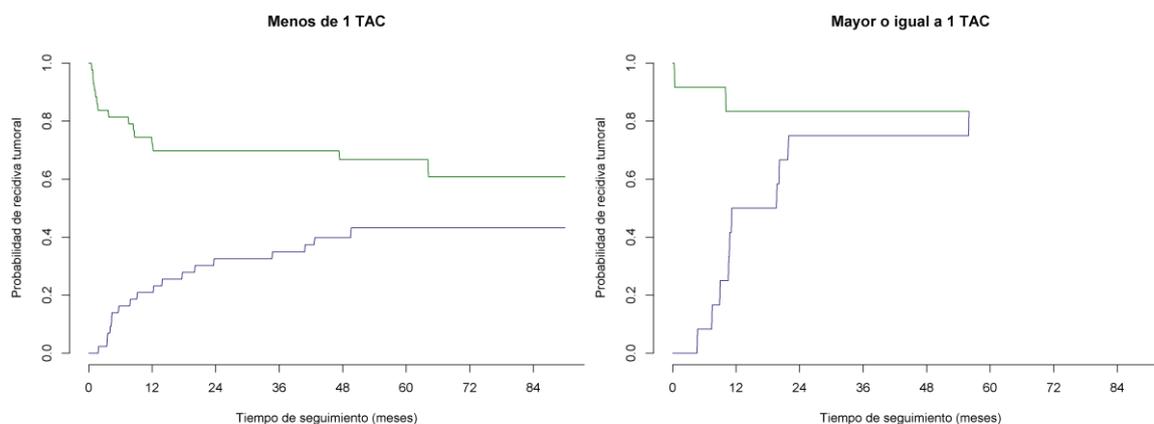


Tabla 120: Probabilidad de recidiva tumoral según número de TACs

	6 meses	1 año	3 años	5 años
< 1 TAC				
Recidiva	16,3	20,9	34,9	43,2
Exitus sin recidiva	18,6	27,9	30,2	33,2
Vivo sin recidiva	65,1	51,2	34,9	23,6
≥ 1 TAC				
Recidiva	8,3	50,0	75,0	-
Exitus sin recidiva	8,3	16,7	16,7	-
Vivo sin recidiva	83,4	33,3	8,3	-

p=0,008; HR=2,65; IC95%(HR)=1,29-5,41

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

En la Figura 107 se observa que la probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes que tienen uno o más ingresos hospitalarios. Así, la probabilidad de detección de una recidiva a los 3 años de seguimiento es del 72,0% en pacientes con 1 o más ingresos frente al 20,0% en que no han tenido ningún ingreso hospitalario (Tabla 121).

Figura 107: Probabilidad de recidiva tumoral según número de ingresos

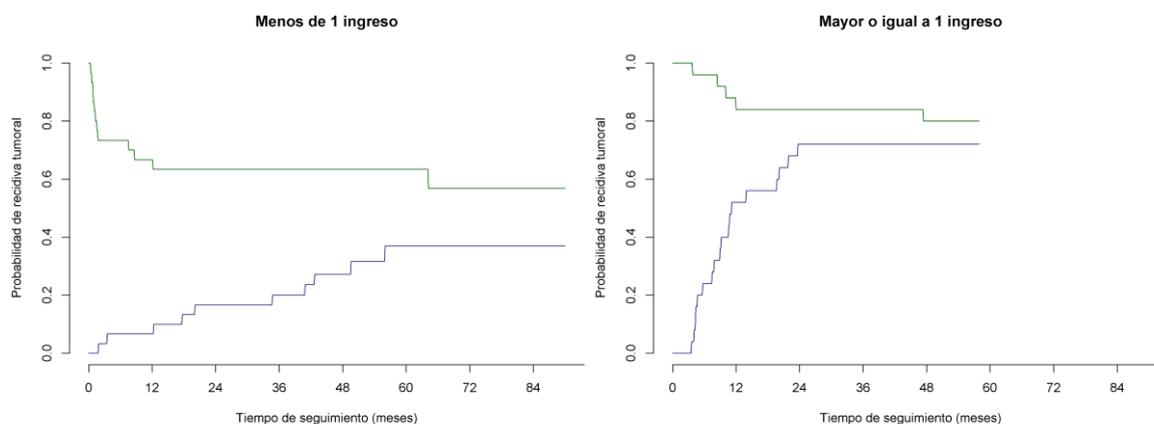


Tabla 121: Probabilidad de recidiva tumoral según número de ingresos

	6 meses	1 año	3 años	5 años
< 1 Ingreso				
Recidiva	6,7	6,7	20,0	37,0
Exitus sin recidiva	26,7	33,3	36,7	36,7
Vivo sin recidiva	66,6	60,0	43,3	26,3
≥ 1 Ingreso				
Recidiva	24,0	52,0	72,0	-
Exitus sin recidiva	4,0	16,0	16,0	-
Vivo sin recidiva	72,0	32,0	12,0	-

p=0,001; HR=3,62; IC95%(HR)=1,68-7,82

HR: hazard ratio; IC 95% (HR): intervalo de confianza al 95% del hazard ratio

6. Discusión

6.1. Incidencia y mortalidad del cáncer de esófago

En nuestro estudio, el Área Sanitaria de A Coruña, la tasa cruda de incidencia varió desde 6,81 casos por 100.000 habitantes en el año 2003 a los 3,85 casos por 100.000 habitantes en el año 2008. Considerando las tasas crudas del año 2008 se observa que son ligeramente inferiores a las mundiales, europeas y nacionales, sin embargo, al estandarizar nuestras tasas según la población mundial se observa que son muy similares tanto a las europeas como a las nacionales, siendo las tasas de incidencia mundiales estandarizadas por edad notablemente superiores. Asimismo se observa un descenso progresivo en las tasas de incidencia durante todo el período de estudio.

Detectamos que el porcentaje de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) del total de casos permanece constante a lo largo del período de estudio situándose en todos los años de estudio próximo al 80% del total de casos mientras que el porcentaje de Adenocarcinomas (AC) se mantuvo próximo al 20%. Estos dos tipos de cáncer no difieren sólo histológicamente, sino también en sus tendencias de incidencia y las poblaciones a las que afectan. El estudio publicado por Cook et al (119) en el 2009 con datos del SEER desde 1977 a 2005 observó que la tasa de CCE entre varones negros era 4 veces superior a la de varones blancos, por el contrario, la tasa de AC entre varones blancos era 5 veces superior a la de los varones negros. Resultados similares encontraron Cooper et al (57) en Inglaterra con datos de los años 1977 y 2004 donde observaron que el AC se asociaba significativamente con la raza blanca para ambos sexos y el CCE era más común entre varones negros frente a varones blancos.

Hasta la década de los 70 los CCE constituyeron la gran mayoría de todos los casos de cáncer esofágico a nivel mundial. Desde entonces, las tasas de incidencia del AC han aumentado considerablemente en muchos países del mundo occidental, de modo que constituye ahora aproximadamente la mitad de todos los casos de cáncer esofágico en algunos países occidentales, por contraste, el CCE sigue siendo el tipo dominante en el resto del mundo (52, 53, 115, 194, 195). Bosetti et al (196), en su estudio a nivel europeo, determina que el patrón es distinto entre Europa central y Europa del sur, donde el aumento del AC es mucho menor que en países como

Dinamarca, Finlandia o Noruega, y el CCE sigue permaneciendo el tipo predominante, como también objetivamos en nuestro estudio. Castro C et al (197) en un reciente estudio publicado confirma estos hallazgos y concluye que las diferencias encontradas a nivel europeo pueden deberse a los distintos patrones de exposición, con el tiempo y entre poblaciones, a los factores de riesgo implicados con cada uno de los 2 tipos predominantes de cáncer esofágico.

En cuanto a las tasas de mortalidad de nuestro estudio, al estudiar las tasas crudas observamos diferencias con las mundiales, europeas y nacionales, sin embargo, al estandarizarlas según la población mundial, nuestras tasas de mortalidad son prácticamente iguales a las autonómicas, nacionales y europeas, siendo las mundiales notablemente superiores. Objetivamos un descenso significativo en la tasa de mortalidad a partir del año 2008, posiblemente debido a las mejoras en la gestión de la enfermedad, descenso que también objetiva Bosetti C et al (196) para hombres en Francia, Italia y a nivel de la Unión Europea en su conjunto y Castro C et al (197), con datos de la Unión Europea desde 1980 a 2011, donde concluye que la mortalidad por cáncer de esófago se ha estabilizado o disminuido en la mayoría de países europeos y tiende a disminuir aún más en los próximos años.

6.2. Características generales de los pacientes estudiados

Nuestra población, con 180 pacientes del Área Sanitaria de A Coruña con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de esófago, presenta una edad media de $64,2 \pm 11,2$ años coincidente con la encontrada tanto en series nacionales como la de Bujanda et al (16) que observaron una edad media de $63,3 \pm 11,2$ años, como en las publicadas a nivel internacional por Bashash et al (198) en Canadá, con una edad media de $69,0 \pm 11,5$ años o Mirinezhad et al (199) en Irán con una edad media de $65,8 \pm 12,2$ años.

En nuestro estudio, el cáncer de esófago fue más frecuente en los hombres con un 87,8% de los casos estudiados, hecho que concuerda con la epidemiología conocida del cáncer de esófago (8, 51, 55, 200). Este menor número de casos en las mujeres se ha atribuido clásicamente al mayor consumo de alcohol y tabaco entre los hombres, en nuestro estudio se ve que tanto el tabaquismo como el alcoholismo son más frecuentes en los hombres de forma estadísticamente significativa, así como a la presencia de una mayor obesidad androide (55, 130). El potencial efecto protector de los estrógenos en las mujeres sigue permaneciendo incierto (8, 56, 201).

El síntoma de presentación más frecuente es la disfagia que aparece en el 82,0% de los casos de nuestra serie. Bujanda et al (16) en su serie publicada en el año 2009 con pacientes del Hospital de Donostia observó también como síntoma más habitual la disfagia en el 90% de sus casos. Stapley et al (202) en su estudio llevado a cabo en el Reino Unido detectó un riesgo de cáncer esófago-gástrico del 4,8% en pacientes con presencia de disfagia, reconociendo la presencia de disfagia como factor de riesgo y alarma para la presentación de este tumor.

El tipo histológico más frecuente con el 81,7% de los casos de nuestro estudio fue el CCE hecho que coincide con la mayoría de estudios publicados (51, 197-199). La localización tumoral más frecuente, con el 32,2% de los casos, fue el tercio medio torácico concordante con la localización clásica más frecuente de los tumores de esófago (203). La localización tumoral a su vez se relaciona directamente con la histología, de tal manera que los CCE predominan en el tercio superior y medio, con el

70,1% del total de CCE de nuestra serie situados en estas localizaciones, mientras que los AC lo hacen en el tercio inferior, con el 81,3% del total de AC de nuestra serie situados en tercio torácico inferior y esófago distal. Gillison et al (200) en Birmingham refiere, sobre un total de 1125 pacientes operados de cáncer esofágico, que del total de CCE detectados un 63,2% se sitúan en tercio superior y medio, mientras que del total de AC detectados un 99,7% se detectaron en tercio inferior y esófago distal, resultados similares a los de nuestro estudio.

El 28,9% de nuestros pacientes presentaban diseminación a distancia (Estadio IV) en el momento del diagnóstico. Cifras similares a las presentadas en nuestro estudio se observan en el estudio de Bashash et al (198) con datos de 1741 pacientes con cáncer esofágico en Canadá, donde el 23% de los casos presentaban estadio IV en el momento del diagnóstico, sin embargo, los últimos datos publicados sobre cáncer de esófago por el SEER (204) para el período 2002-2011 muestran que el 34,1% de los cánceres eran diseminados siendo estas cifras ligeramente superiores a las nuestras.

En cuanto al tratamiento recibido por nuestros pacientes observamos que en la mayoría de los casos fue la cirugía aplicada de forma aislada (23,3% de los casos). A pesar de que el tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar, la combinación de terapias oncológicas como la radio y/o quimioterapia y el empleo de terapias biológicas dirigidas están siendo utilizadas en un intento de mejorar el pronóstico de este tipo de tumores (158, 159, 173). En función del tipo histológico tumoral se observa que cerca de la mitad de los CCE reciben sólo tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) (40,8%), mientras que la mitad de los AC reciben sólo tratamiento quirúrgico (50,0%). El hecho de que la mitad de los AC reciban tratamiento quirúrgico puede indicar que al ser en su mayoría del tercio inferior y esófago distal tengan una mejor accesibilidad y se pueda tratar de reseca completamente el tumor. En función del estadiaje tumoral, se observa que el tratamiento oncológico es el régimen más empleado seguido por el quirúrgico en aquellos pacientes con estadio 0-III, mientras que en los pacientes en estadio IV lo más frecuente es el tratamiento oncológico y el manejo paliativo de los pacientes, elección lógica dado que cuanto más avanzado está el tumor, más pobre tiende a ser el estado general del paciente y concordante con la guía de práctica clínica publicada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recientemente (153).

6.3. Supervivencia del cáncer de esófago

En nuestro estudio decidimos analizar por separado la supervivencia global (n=180) y la supervivencia específica (n=130) de los pacientes con cáncer de esófago, ya que aun sabiendo que la gran mayoría de los pacientes fallecen por la enfermedad objeto de estudio consideramos importante determinar las posibles diferencias existentes entre uno y otro grupo.

La probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de esófago, considerando todas las causas de fallecimiento y calculada con la metodología de Kaplan-Meier, fue del 40,0% al año, 18,0% a los 3 años y del 12,4% a los 5 años.

Empleamos el análisis de riesgos competitivos, apropiado para analizar el comportamiento de una persona que puede fallecer por distintas causas, para el cálculo de la supervivencia específica, obteniendo cifras de 40,2% al año, 18,1% a los 3 años y del 12,4% a los 5 años.

Empleando la metodología de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia específica comprobamos la diferencia existente en los resultados, demostrando que los resultados obtenidos en nuestra muestra por esta metodología sobreestiman ligeramente la supervivencia a partir del tercer año. Los pacientes de esta cohorte mueren en su mayoría por la enfermedad objeto de estudio es por ello que las diferencias encontradas en la supervivencia entre la metodología de Kaplan-Meier y el análisis de riesgos competitivos es muy reducida. A pesar de esto, el análisis de riesgos competitivos es el más apropiado para analizar la supervivencia específica en presencia de otras causas de muerte. Esta sobrestimación de la supervivencia con la metodología de Kaplan-Meier en relación a la de riesgos competitivos ha sido previamente descrita en la literatura (205, 206).

Encontramos pocos estudios, en el cáncer de esófago, que diferencien la supervivencia global de la específica. Cen et al (207) en su estudio del año 2012 con pacientes estadounidenses diagnosticados de AC entre 1973 y 2003 diferencia ambas supervivencias y, aunque no proporciona cifras de supervivencia, obtiene una supervivencia global mejor en pacientes <65 años justificable con la peor tolerancia al tratamiento y la mayor presencia de comorbilidades en pacientes mayores. Por su parte, Morita et al (208) en su estudio del año 2008 con pacientes sometidos a esofagectomía por cáncer esofágico entre 1966 y 2006 obtiene cifras de supervivencia al año, tres y

cinco años del 64,9%, 37,1% y 30% en la supervivencia global y de 71,3% , 44,0% y 37,4% en la supervivencia específica. A pesar de que las cifras de supervivencia de este estudio difieren con las del nuestro, teniendo en cuenta que este estudio incluye solo pacientes sometidos a esofagectomía, las diferencias encontradas entre ambos tipos de supervivencia son reducidas al igual que en nuestro estudio.

En cuanto a la supervivencia específica por este tumor detectamos en nuestro estudio una supervivencia del 40,2%, 18,1% y 12,4% al primer, tercer y quinto año. Datos publicados del estudio EURO CARE-4 (14) con 48.353 casos de 23 países europeos revelan una supervivencia media estimada del 35%, 14,1% y 9,6% al primer, tercer y quinto año de seguimiento subrayando la baja supervivencia de este tumor. Estos datos concuerdan también con los publicados a nivel internacional en países como Canadá por Bashash et al (198) donde obtuvieron un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 8,8% y Mirinezhad et al (199) en Irán con cifras del 12% y a nivel europeo en los estudios de Bossard et al (209) en Francia con una supervivencia a los 5 años entre el 9-14%, Sundelöf et al (15) en Suecia con cifras del 12% y Coupland et al (210) en Inglaterra con cifras entre el 3,2-9,8%. La supervivencia detectada en el estudio de Bus et al (211) en los Países Bajos fue a los 5 años del 23%, pero hay que tener en cuenta que en su estudio incluyeron sólo pacientes sometidos a tratamiento curativo y que por tanto a priori tendrán mejor pronóstico.

Estudios nacionales como los de Bujanda et al (16), Romera Garrido (212) y Bezerra et al (213) concluyen cifras de supervivencia por el cáncer de esófago a los 5 años de seguimiento del 21%, 10% y 15,3% respectivamente, concluyentes con las de las otras series publicadas.

Estudiando la supervivencia según la histología tumoral vemos que para los CCE la supervivencia es del 44,8%, 22,8% y 19,1% al primer, tercer y quinto año, mientras que para los AC es del 23,3%, 10,0% y 6,7% al primer, tercer y quinto año de seguimiento, datos que concuerdan con los de Stavrou et al en Australia y Veisani et al en Irán. Por su parte, los estudios de Koppert et al en los Países Bajos y Lagergren et al en Suecia encontraron cifras de supervivencia superiores en los AC frente a los CCE.

Los diferentes valores de supervivencia encontrados en nuestros pacientes se resumen en la Tabla 122 comparándolos con los resultados obtenidos por distintos autores.

Tabla 122: Supervivencia del cáncer de esófago en distintos estudios

Autor	Año	País	n	Método	Supervivencia (%)		
					1 año	3 años	5 años
	2014	Coruña	180	RC	40,2% CCE=44,8% AC=23,3%	18,1% CCE=22,8% AC=10,0%	12,4% CCE=19,1% AC=6,7%
Bossard (209)	2007	Francia	5303	Modelos lineales generalizados	H=41% (42-44) M=38% (34-41)		H=10% (9-10) M=12% (9-14)
Sundelöf (15)	2008	Suecia	618	KM & Cox	51% (47-55)	19% (16-22)	12% (10-15)
Bashash (198)	2008	Canadá	1741	KM & log-rank			8,8%
Bujanda (16)	2009	San Sebastián	200	KM & Cox	48%	25%	21%
Sant (14)	2009	Europa	48353		35%	14,1%	9,6%
Stavrou (214)	2009	Australia	8963	KM & Cox	AC localizado=48,5% AC regional=42,6% AC metástasis=12,0%		AC localizado=22,4% AC regional=12,1% AC metástasis=2,2%
Romera Garrido (212)	2011	Madrid	725	KM	43%		10%
Dubecz (215)	2012	USA	62563	KM			2000s=22%
Koppert (216)	2012	Países Bajos	2104	Tasas crudas & Cox	CCE=31-66% AC=50-78%		CCE=18-32% AC=22-32%
Lagergren (217)	2012	Suecia	3362	Tablas de vida	CCE=35,3% (33,0-37,7) AC=40,1% (37,7-42,4)	CCE=13,4% (11,6-15,1) AC=17,1% (15,2-19,0)	CCE=9,3% (7,8-10,9) AC=13,1% (11,3-14,8)
Coupland (210)	2012	Inglaterra	61875	KM	15,7-36,8%		3,2-9,8%
Mirinezhad (199)	2012	Irán	532	KM & Cox	55%	18%	12%
Bezerra (213)	2012	Zaragoza	686	KM	33,2% (29,7-36,7)	17,9% (14,9-20,8)	15,3% (12,5-18,0)
Liu (218)	2013	China	4422	KM	CCE=64,1% (62,6-65,5) AC=65,6% (52,6-75,8)		CCE=30,5% (29,1-32,0) AC=28,3% (17,6-40,0)
Bus (211)	2013	Países Bajos	703	Regresión logística	67% 49%	34% 24%	23% 19%
Veisani (219)	2013	Irán	117	KM & Cox	CCE=56,2% AC=21,2%	CCE=25,5% AC=5,1%	CCE=19,0% AC=0,0%

RC: Riesgos competitivos; KM: Kaplan-Meier; CCE: Carcinoma de células escamosas; AC: Adenocarcinoma

Respecto a los factores asociados a la supervivencia, en nuestro estudio tanto para la supervivencia global como para la específica por el tumor, observamos que el ser mujer, tener mayor puntuación en el Índice de comorbilidad de Charlson y la presencia de estadio IV aumentan la probabilidad de fallecer. La administración de cualquier tipo de opción terapéutica resulta un factor protector.

La mayoría de los estudios revelan que las mujeres presentan mejores tasas de supervivencia que los varones (198, 208, 209, 211, 215), aunque en algunos estudios estas diferencias no llegan a ser significativas (199, 219). Dos estudios han encontrado resultados en cuanto al sexo similares a los nuestros, Bujanda et al (220) con pacientes del Hospital de Donostia encontró que la mediana de supervivencia en las mujeres es inferior, y Sundelof et al (15) por su parte, con pacientes de Suecia, observó que las mujeres tienen mayor riesgo de fallecer, aunque las diferencias en ambos casos no llegaron a ser significativas.

A pesar de que la variable edad se introdujo en los modelos finales multivariados por ser relevante clínicamente, esta variable no se ha visto asociada con la probabilidad de fallecer en nuestro estudio, sin embargo la mayor parte de la literatura revisada (199, 208, 212, 214, 215, 219) coincide en que los pacientes mayores tienen significativamente unas peores cifras de supervivencia debido, probablemente, a que los pacientes jóvenes pueden ser candidatos a terapias más agresivas.

En cuanto al tipo histológico, a pesar de que en el análisis final multivariado no encontramos diferencias significativas, en el análisis univariado los AC tienen mayor riesgo de fallecer que los CCE. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Veisani et al (219) en estudio del año 2013 y por Romera Garrido (212) donde encuentran que los CCE tienen mejores supervivencias. Por el contrario Bus et al (211) encuentran que los AC tienen un menor riesgo de fallecer durante el primer año tras el diagnóstico.

En nuestro estudio detectamos que la comorbilidad del paciente, registrada mediante el Índice de comorbilidad de Charlson, se asocia significativamente con la probabilidad de fallecer por el tumor. Pocos estudios hemos encontrado que estudien este factor, así en los estudios de Bus P et al (211) y Koppert et al (216) detectaron que

la comorbilidad, al igual que en nuestro estudio, contribuye negativamente a la supervivencia aunque no de forma estadísticamente significativa.

El estadiaje tumoral es uno de los principales factores pronósticos reconocidos para la supervivencia tumoral. En nuestro estudio se observa que la probabilidad de fallecer por el tumor va aumentando según aumenta el estadio TNM, así observamos que pacientes con metástasis al diagnóstico tienen cerca de dos veces más riesgo de fallecer por el tumor, resultado consistente con series más amplias publicadas a nivel internacional (199, 208, 211, 214, 215, 217, 219).

Por último, en cuanto al tratamiento tumoral observamos que, en comparación con la no realización de tratamiento, la probabilidad de fallecer disminuye con la realización de tratamiento quirúrgico, la administración de tratamiento oncológico o la combinación de ambas opciones. La cirugía sigue siendo el tratamiento principal de esta enfermedad (216, 219), así en nuestro estudio representa la primera opción terapéutica aplicándose de forma aislada al 23,3% de los pacientes. Sin embargo, la combinación de tratamiento quirúrgico más oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) es la que presenta un mayor factor protector tanto en el caso de la mortalidad global como de la mortalidad relacionada con el tumor.

En la actualidad existe evidencia científica suficiente que avala una supervivencia mayor en los pacientes tratados con radioquimioterapia más cirugía respecto a la cirugía sola (171, 221-223). En el estudio de Bujanda et al (16) realizado en San Sebastián entre 2003 y 2007 con pacientes diagnosticados o tratados de cáncer esofágico descubrieron también que el pronóstico del paciente era más favorable si tras la administración inicial de radioquimioterapia se realizaba cirugía.

Los resultados encontrados en la literatura en cuanto a factores asociados a la supervivencia del cáncer de esófago se resumen en la Tabla 123.

Tabla 123: Factores asociados a la supervivencia del cáncer de esófago en distintos estudios

Autor	Año publicación	Año datos	País	n	Método	Factores asociados
	2014	2003-2008	Coruña	180	Riesgos competitivos	Sexo, Charlson, Estadiaje, Tratamiento
Bossard (209)	2007	1989-1997	Francia	5303	Modelos lineales generalizados	Sexo
Morita (208)	2008	1966-2006	Japón	1000	Kaplan-Meier & Cox	Edad, Sexo, TNM
Bashash (198)	2008	1990-1999	Canadá	1741	Kaplan-Meier & log-rank	Sexo
Sundelöf (15)	2008	1995-1997	Suecia	618	Kaplan-Meier & Cox	IMC, tabaquismo, nivel educacional
Bujanda (16)	2009	2003-2007	San Sebastián	200	Kaplan-Meier & Cox	Localización, tratamiento
Stavrou (214)	2009	1972-2005	Australia	8963	Kaplan-Meier & Cox	Edad, TNM
Romera Garrido (212)	2011	1990-2006	Madrid	725	Kaplan-Meier	Edad, demora tratamiento, extensión, histología, recurrencias
Koppert (216)	2012	1995-2009	Países Bajos	2104	Tasas crudas & Cox	Tratamiento
Dubecz (215)	2012	1973-2007	USA	62563	Kaplan-Meier	Estadiaje, sexo, edad, cirugía
Mirinezhad (199)	2012	2006-2011	Irán	532	Kaplan-Meier & Cox	Edad, tabaquismo, estadiaje tumoral
Lagergren (217)	2012	2000-2008	Suecia	3362	Tablas de vida	Estadiaje, Edad
Veisani (219)	2013	2006-2011	Irán	117	Kaplan-Meier & Cox	Edad, estadiaje, tratamiento
Bus (211)	2013	1990-2008	Países Bajos	703	Regresión logística	TNM, histología, sexo, tratamiento

6.4. Recidiva del cáncer de esófago

Cuando un cáncer regresa después del tratamiento, a esto se le llama cáncer *recurrente* o *recidiva*. Al cáncer que regresa en o cerca del lugar donde comenzó, se le llama *recidiva local*. En caso de que el cáncer regrese en los órganos o tejidos distantes (tal como el hígado), se le llama *recidiva a distancia*.

En nuestro estudio, del total de 57 pacientes sometidos a cirugía con intención curativa un 50,9% presentaron algún tipo de recidiva (recidiva local y/o metástasis a distancia). Este porcentaje concuerda con los de otras series publicadas tanto a nivel europeo (224-229) como a nivel asiático (230-233). Dos estudios publicados en Los Ángeles por Abate et al (234) y en Nueva York por Lou F et al (235) encontraron cifras de recurrencia ligeramente inferiores, con cifras del 40% y 38% respectivamente.

La mediana del tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el diagnóstico de la recidiva fue en nuestro estudio de 11 meses (rango: 1,8-56). La misma mediana en cuanto a intervalo libre de enfermedad obtuvieron en sus resultados los estudios de Hulscher et al (229) en los Países Bajos, Dresner et al (228) en el Reino Unido, Nakagawa et al (230) en Japón y Abate et al (234) en California. Cifras muy próximas, con una mediana de 12 meses libre de enfermedad, detectaron los estudios de Mariette et al (226) en Francia, Sánchez-Pernaute et al (227) en Madrid o Chen et al (231) en China.

Al año de seguimiento se detectaron el 53,6% de todas las recidivas, a los dos años el 82,1% y a los tres años el 85,7%. La última recurrencia documentada en nuestra serie fue a los 56 meses (4 años y 8 meses) de seguimiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Abate et al (234) en el año 2010 donde detectaba el 56% de recurrencias en el primer año de seguimiento, el 82% en el segundo año y 93% al tercer año. Lou et al (235) en un reciente estudio publicado detectó que el 54% de recurrencias se detectaban durante el primer año de seguimiento y el 75% al segundo año. Otras series publicadas a nivel internacional (224, 227, 236) concuerdan en concluir que la mayor parte de las recurrencias son detectadas durante los 2 primeros años de seguimiento.

La mayor parte de los estudios analizados (224-228, 230-234) encuentran que el grado de invasión tumoral, así como la presencia de ganglios metastásicos son variables asociadas con la presencia de recurrencia de la enfermedad. En nuestro estudio no encontramos variables asociadas estadísticamente con la probabilidad de recurrencia, sin embargo observamos que existe mayor probabilidad de recidiva en pacientes con estadios III y IV siguiendo la tendencia encontrada en otros estudios. En cuanto al manejo terapéutico en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la probabilidad de recidiva en función del tratamiento recibido, sin embargo Lou et al (235) en su reciente estudio detectó que la tasa de recurrencia en los dos primeros años era significativamente superior en aquellos pacientes que habían recibido terapia neoadyuvante frente a los que no, explicando estos resultados en base al grado inicial de enfermedad, dado que la terapia neoadyuvante era ofrecida a pacientes con una enfermedad más avanzada y no a los pacientes con un estadio temprano.

Las características de recurrencia de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 124 comparándose con las publicadas por otros autores.

Tabla 124: Recurrencia de cáncer de esófago en distintos estudios

Autor	Año	País	n	%	Factores asociados	Tiempo diagnóstico recidiva	Recidiva		
						Mediana (meses)	1 año	2 años	3 años
	2014	Coruña	57	50,9	TNM	11 (rango: 1,8-56,0)	53,6%	82,1%	85,7%
Morita (233)	1994	Japón	187	50,8%	N, TNM	4,7-27,6			
Bhansali (232)	1997	Japón	90	43%	T, N	Media=11 (rango: 1-59)			
Hulscher (229)	2000	Países Bajos	149	52,6%	TNM	11 (1,4-62,5)			
Dresner (228)	2000	Reino Unido	176	48%	T, N	11,7 (rango: 1,5-67)	50%		
Mariette (226)	2003	Francia	439	52,4%	TNM	12 (rango: 6-96)	45,7%		90%
Sánchez-Pernaute (227)	2003	Madrid	92	44,7%	T, N,	12	75%	100%	
Nakagawa (230)	2004	Japón	174	43,3%	T, N	11			
Chen (231)	2007	China	196	48,9%	T, N	12,2 (rango: 2,4-35,6)			100%
Smit (225)	2010	Países Bajos	202	58,9%	N		28%		44%
Abate (234)	2010	California	590	40%	TNM	11 (rango: 3-72)	56%	82%	93%
Sugiyama (236)	2012	Japón	208	29,3%		8,6 (rango: 1,1-48,0)	71%	84%	
Lou (235)	2013	New York	1147	38%	Tratamiento		54%	75%	
López-Sebastián (224)	2013	Valencia	61	49,2%	TNM	10,5 (rango: 7-68)		90%	

6.5. Estrategias de seguimiento del cáncer de esófago

En nuestro estudio, la probabilidad de detección de una recidiva tumoral es mayor en aquellos pacientes que acuden 3 o más veces a una consulta hospitalaria, se realizan una o más endoscopias, 2 o más radiografías de tórax, uno o más TACs y tienen uno o más ingresos hospitalarios. Así, se observa una correlación negativa y significativa con el número de radiografías e ingresos, de modo que el realizar radiografías con una mayor frecuencia o ingresar un mayor número de veces se asocia significativamente al diagnóstico más temprano de recidivas tumorales.

Sin embargo, al introducir la variable “número de consultas” en el modelo multivariado de riesgos competitivos se observa que no existe asociación entre el número de consultas realizadas por año de seguimiento, antes de la presentación de un nuevo evento (recidiva local, metástasis de nueva aparición o nueva neoplasia) y la probabilidad de fallecer específicamente por el tumor. Estos resultados concuerdan con la falta de consenso que existe a nivel internacional (167, 188, 189) a la hora de definir los protocolos de seguimiento para este tumor. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en su guía de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de esófago del año 2013 (153) concluye que, excepto para aquellos pacientes que podrían ser candidatos a una cirugía de rescate tras una resección endoscópica o quimioradioterapia definitiva fallidas, no existe evidencia de que un seguimiento periódico después de la terapia inicial pueda tener un impacto en el resultado final. Por su parte la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (167) en su guía del año 2013 recomienda la realización de una historia clínica completa con examen físico cada 3-6 meses durante 1 o 2 años, posteriormente cada 6-12 meses durante 3 a 5 años y anualmente después de eso. A pesar de esta falta de consenso, y dado que la mayoría de las recurrencias ocurren en los dos primeros años de seguimiento Lou et al (235) en su estudio del año 2013 recomienda un seguimiento cada 4-6 meses durante los dos primeros años en pacientes tratados en estadios II o III y durante el primer año en pacientes en estadios más tempranos, seguido en ambos casos por un estudio de TAC anual durante los primeros seis años. La realización de un seguimiento meticuloso durante los dos primeros años de seguimiento ha sido recomendada también por múltiples autores en la bibliografía (233, 234, 236).

6.6. Limitaciones del estudio:

- **Sesgo de selección:** derivados de cómo se obtuvo la muestra para la realización del estudio y determinados por los criterios de inclusión/exclusión. La enfermedad a estudio requiere para su diagnóstico de un informe de anatomía patológica positivo y dicha información sí está disponible de todos los casos incidentes del Área Sanitaria de A Coruña. Dado que se han recogido todos los tipos histológicos, este sesgo de selección fue minimizado. De cualquier forma, los resultados obtenidos son consistentes con lo publicado en la literatura.

- **Sesgo de información:** para minimizar los sesgos de información, derivados de cómo se obtuvieron los datos, se emplearon en primer lugar scores validados (Charlson), además los eventos en el seguimiento como la muerte y la recidiva se investigaron no sólo revisando la historia clínica, sino consultando el registro de mortalidad de la comunidad autónoma. Para evitar sobreestimar el número de pruebas, exploraciones e ingresos realizados durante el seguimiento se ha estudiado el seguimiento realizado a los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa desde el momento del diagnóstico del cáncer de esófago hasta el momento en que se produce un nuevo evento (recidiva tumoral local, metástasis de nueva aparición o neoplasia de nueva aparición), considerando que la estrategia de seguimiento es más intensiva una vez que se produce un evento en el seguimiento.

- **Sesgo de confusión:** derivados de la presencia de terceras variables que pueden estar relacionadas con las diferentes características de los pacientes y los eventos de interés. Las variables más importantes que pueden modificar la supervivencia y que han sido revisadas en la literatura fueron estudiadas (grado de invasión, manejo terapéutico), dado que figuran en la historia clínica, además para minimizar este sesgo se ajustó por la comorbilidad de los pacientes con el Índice de comorbilidad de Charlson. Variables de marcadores tumorales y genéticos no forman parte de los objetivos de este estudio y por tanto no disponemos de ellas, aunque podrían tener un papel importante en el pronóstico del cáncer de esófago y, en combinación con otros parámetros como el estadiaje tumoral, ayudarían a identificar y predecir la supervivencia de este tumor, así como a adaptar el tratamiento de forma individualizada para cada paciente y siendo así descritos recientemente en la literatura (237, 238). Por otro lado, para minimizar este sesgo se realizaron análisis multivariados de regresión de Cox y análisis de riesgos competitivos según el modelo de Fine y Gray.

7. Conclusiones

- 1.** Las tasas estandarizadas tanto de incidencia como de mortalidad, según población mundial de nuestra área, son muy similares a las nacionales y europeas.
- 2.** El cáncer de esófago se presenta más frecuentemente en hombres en la sexta década de la vida. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas y el síntoma más frecuente la disfagia.
- 3.** Un tercio de los pacientes se presentan con diseminación a distancia en el momento del diagnóstico.
- 4.** La opción terapéutica más frecuente es la cirugía realizada de forma aislada.
- 5.** La supervivencia específica detectada en nuestro estudio es reducida y concuerda con los datos publicados a nivel internacional.
- 6.** El estudio de la supervivencia mediante la metodología de Kaplan-Meier sobreestima la supervivencia en comparación con el análisis de riesgos competitivos en presencia de riesgos competitivos.
- 7.** El sexo femenino, la comorbilidad y la presencia de diseminación a distancia aumentan la probabilidad de fallecer. La administración de cualquier tipo de opción terapéutica mejora el pronóstico, presentando la supervivencia más elevada la combinación de cirugía con quimioterapia y radioterapia.
- 8.** La mitad de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa presentan algún tipo de recidiva tumoral, detectándose la mayor parte de ellas en los dos primeros años de seguimiento.
- 9.** En los pacientes que han sufrido una recidiva durante el seguimiento, el número de pruebas realizadas antes de la misma acorta el tiempo de diagnóstico, pero esto no mejora el pronóstico del paciente.
- 10.** Las diferentes estrategias de seguimiento tras el diagnóstico de la enfermedad en pacientes tratados con cirugía con intención curativa, no modifican el pronóstico.

8. Bibliografía

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801.
2. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza; 2013 [acceso: 07.11.2013]. Number of deaths: WORLD By cause. Disponible en:
<http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD>.
3. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza; 2013 [acceso: 07.11.2013]. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Disponible en:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html
[updated 2013-07-18 15:55:35].
4. Rexistro Galego de Tumores. O Sistema de Información do Cancro en Galicia. Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saude. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela 2008. [acceso: 29.10.2013]. Disponible en:
<http://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/InfSanitaria/PDF-1744-ga.pdf>.
5. Rey García, G.M.; Mosteyrín Salgado, P.; Suanzes Hernández,J.; Castro Bernárdez,M. Función de la Unidad de Codificación Diagnóstica en el Registro Gallego de Tumores (REGAT). *Nuevas Vías de Colaboración. Papeles Médicos.* 2010;19(2):25-31.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. [acceso:29.10.2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
7. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011.* Atlanta: American Cancer Society. 2011.
8. Rutegard M, Shore R, Lu Y, Lagergren P, Lindblad M. Sex differences in the incidence of gastrointestinal adenocarcinoma in Sweden 1970-2006. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1093-100.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
10. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and

mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.

11. Cabanes A., Pérez-Gómez B., Aragonés N., Pollán M., López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.

12. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893-907.

13. Instituto Nacional de Estadística. 2011. Instituto Nacional de estadística [sitio web]. Madrid: INE. [acceso:29.10.2013]. Disponible en:

<http://www.ine.es/>.

14. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931-91.

15. Sundelof 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.

16. Bujanda L, Gil I, Sarasqueta C, Hijona E, Cosme A, Elorza JL, et al. [Clinicopathological characteristics and survival outcome of esophageal cancer. Results from a series of 200 patients]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(18):689-93.

17. Putz R, Pabst R. Sobotta: Atlas de Anatomía Humana. Tomo 2. 22ª Edición. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2006. p.104-109.

18. Hansen JT, Lambert DR. Netter, Anatomía Clínica. Barcelona: Elsevier-Masson; 2006. p.47, 367.

19. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 22ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p.753-805.

20. Welsch U. Sobotta, Histología. 2ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 359-360.

21. Young B, Heath JW. Wheater's Histología funcional. 4ª ed. Madrid: Ed. Harcourt; 2000. p.253.

22. Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology,

functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia*. 1993;8(3):276-88.

23. Sanchez-Fayos P, Martin MJ, Gonzalez A, Bosch O, Polo B, Arocena C, et al. [Barrett's esophagus: the biological reality of a premalignant columnar metaplasia]. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(4):254-66.

24. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):237-49.

25. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *Jama*. 2002;287(15):1972-81.

26. Wang JS, Canto MI. Predicting Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus. *Ann Gastroentol Hepatol*. 2010;1(1):1-10.

27. Longo DL, Kasper DL, Jameson K, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana de España; 2013. Cap. 292. Available from: <http://www.harrisonmedicina.com/index.aspx>.

28. Esteban López-Jamar JM, Parra Blanco A. Esófago de Barrett. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2012;104(8):440-.

29. Lopez-Jamar JM, Blanco AP. Barrett's esophagus. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(8):440.

30. Murray L, Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18(3):439-52.

31. Spechler SJ. Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology*. 2000;119(2):587-9.

32. Estores D, Velanovich V. Barrett esophagus: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Probl Surg*. 2013;50(5):192-226.

33. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):612-20.

34. Williamson WA, Ellis FH, Jr., Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT, Heatley GJ, et al. Barrett's esophagus. Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med*.

1991;151(11):2212-6.

35. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, Richardson P, Alsarraj A, Fitzgerald S, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut*. 2013.

36. Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, Vaughan TL, Whiteman DC, Murray L, et al. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut*. 2013;62(12):1684-91.

37. Akiyama T, Yoneda M, Maeda S, Nakajima A, Koyama S, Inamori M. Visceral obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Digestion*. 2011;83(3):142-5.

38. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut*. 2009;58(2):182-8.

39. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):30-4.

40. Chandra S, Gorospe EC, Leggett CL, Wang KK. Barrett's esophagus in 2012: updates in pathogenesis, treatment, and surveillance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(5):322.

41. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, Lyratzopoulos G. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2013;144(1):62-73.e6.

42. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, Debiram I, Das M, Blazeby JM, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *Bmj*. 2010;341:c4372.

43. De Palma GD. Management strategies of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6216-25.

44. Trembath DG, Shaheen NJ, S ON, Weck K, Greene KG. Metastatic melanoma in an esophagus demonstrating Barrett esophagus with high grade dysplasia. *BMC Res Notes*. 2013;6(1):457.

45. 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.
46. Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, Kong CY, Nishioka NS, Provenzale DT, et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2012;143(3):567-75.
47. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6):1468-70.
48. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, 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.
49. Gallego Plazas J. Cáncer de esófago [página en Internet]. Madrid: Sociedad Española de oncología médica. [acceso: 29.10.2013]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/esofago>.
50. A mortalidade por cancro de esófago en Galicia, de 1980 a 2001. Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saúde. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela 2004. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2004 17(6): 1-3.
51. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606.
52. Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol*. 2013;23(4):233-42.
53. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(1):27-57, vii.
54. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
55. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1174-82.
56. Nordenstedt H, El-Serag H. The influence of age, sex, and race on the incidence

of esophageal cancer in the United States (1992-2006). *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(5):597-602.

57. Cooper SC, Day R, Brooks C, Livings C, Thomson CS, Trudgill NJ. The influence of deprivation and ethnicity on the incidence of esophageal cancer in England. *Cancer Causes Control.* 2009;20(8):1459-67.

58. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(17):1277-84.

59. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, et al. Socio-economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *Int J Epidemiol.* 2009;38(4):978-88.

60. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Moller H, Boffetta P, Malekzadeh R. Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran - a review. *Eur J Cancer.* 2009;45(18):3156-65.

61. Khan NA, Teli MA, Mohib-Ul Haq M, Bhat GM, Lone MM, Afroz F. A survey of risk factors in carcinoma esophagus in the valley of Kashmir, Northern India. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(1):15-8.

62. Dar NA, Shah IA, Bhat GA, Makhdoomi MA, Iqbal B, Rafiq R, et al. Socioeconomic status and esophageal squamous cell carcinoma risk in Kashmir, India. *Cancer Sci.* 2013;104(9):1231-6.

63. Lee CH, Wu DC, Lee JM, Wu IC, Goan YG, Kao EL, 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.

64. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1215-24, e1-2.

65. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(5):296-305.

66. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al.

Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(18):1404-13.

67. Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: a multicentre case-control study. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):655-61.

68. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2011;129(10):2473-84.

69. Randi G, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Levi F, et al. Pipe smoking and cancers of the upper digestive tract. *Int J Cancer.* 2007;121(9):2049-51.

70. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1773-80.

71. La Vecchia C, Bosetti C, Negri E, Levi F, Franceschi S. Cigar smoking and cancers of the upper digestive tract. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1670.

72. Haas SL, Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):457-67.

73. Lin K, Wu Y, Shen W. Interaction of total N-nitroso compounds in environment and in vivo on risk of esophageal cancer in the coastal area, China. *Environ Int.* 2009;35(2):376-81.

74. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):135-46.

75. Islami F, Ren JS, Taylor PR, Kamangar F. Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009;101(9):1641-7.

76. Raja KB, Hazarey VK, Peters TJ, Warnakulasuriya S. Effect of areca nut on salivary copper concentration in chronic chewers. *Biometals.* 2007;20(1):43-7.

77. Shakya S, Ongole R, Sumanth KN. Copper content of various constituents of betel quid. *Indian J Dent Res.* 20. India2009. p. 516-7.

78. Wu M, Liu AM, Kampman E, Zhang ZF, Van't Veer P, Wu DL, et al. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124(8):1907-13.
79. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(3):491-524.
80. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *Bmj*. 2009;338:b929.
81. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;121(12):2753-60.
82. Yamaji T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Kurahashi N, Shimazu T, et al. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1935-40.
83. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013;133(2):473-85.
84. Zendejdel K, Nyren O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):57-61.
85. Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H, Scholten P, Siersema PD, Kuipers EJ. Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006(243):7-10.
86. Kochhar R, Sethy PK, Kochhar S, Nagi B, Gupta NM. Corrosive induced carcinoma of esophagus: report of three patients and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(4):777-80.
87. Zhang X, Wang M, Han H, Xu Y, Shi Z, Ma G. Corrosive induced carcinoma of esophagus after 58 years. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):2103-5.
88. Wu L, Xu Z, Zhao X, Li J, Sun Y. Surgical treatment and prognosis of

- esophageal cancer after distal gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):32-7.
89. Hashimoto N, Inayama M, Fujishima M, Ho H, Shinkai M, Hirai N, et al. Esophageal cancer after distal gastrectomy. *Dis Esophagus.* 2006;19(5):346-9.
90. Li HH, Zhang QZ, Xu L, Hu JW. Clinical outcome of esophageal cancer after distal gastrectomy: a prospective study. *Int J Surg.* 2008;6(2):129-35.
91. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(4):754-60.
92. De Vries AC, Capelle LG, Looman CW, van Blankenstein M, van Grieken NC, Casparie MK, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma in patients with gastric atrophy: independent of the severity of atrophic changes. *Int J Cancer.* 2009;124(9):2135-8.
93. Koh JS, Lee SS, Baek HJ, Kim YI. No association of high-risk human papillomavirus with esophageal squamous cell carcinomas among Koreans, as determined by polymerase chain reaction. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):114-7.
94. White RE, Mungatana C, Mutuma G, Robert ME, Daniel RW, Topazian MD, et al. Absence of human papillomavirus in esophageal carcinomas from southwestern Kenya. *Dis Esophagus.* 2005;18(1):28-30.
95. Yong F, Xudong N, Lijie T. Human papillomavirus types 16 and 18 in esophagus squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2013;23(11):726-34.
96. Yao PF, Li GC, Li J, Xia HS, Yang XL, Huang HY, et al. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12(9):1352-5.
97. IARC Monographs Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: International Agency for Research on Cancer. Volume 100 Part B: Biological Agents. Lyon, France: IARC; 2012.
98. De Souza CA, Santos Ada C, Santos Lda C, Carneiro AL. Hereditary tylosis syndrome and esophagus cancer. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):527-9.
99. Varela AB, Blanco Rodriguez MM, Bouldosa PE, Silva JG. Tylosis A with

squamous cell carcinoma of the oesophagus in a Spanish family. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(3):286-8.

100. Robertson EV, Jankowski JA. Genetics of gastroesophageal cancer: paradigms, paradoxes, and prognostic utility. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):443-9.

101. Haber SL, McNatty D. An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):419-23.

102. Andrici J, Tio M, Eslick GD. Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):708-16.

103. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens).* 2009;8(2):96-110.

104. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Jama.* 2010;304(6):657-63.

105. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, Morris LG. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2013;119(10):1832-7.

106. Krishnatreya M, Rahman T, Katakki AC, Das A, Das AK, Lahkar K. Synchronous primary cancers of the head and neck region and upper aero digestive tract: Defining high-risk patients. *Indian J Cancer.* 2013;50(4):322-6.

107. Jegu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2013;49(1):9-14.

108. Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):671-9.

109. Dar NA, Islami F, Bhat GA, Shah IA, Makhdoomi MA, Iqbal B, et al. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1367-72.

110. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*

2008;17(11):3062-8.

111. Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1159-73.

112. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer*. 2013;119(6):1149-58.

113. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyren O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*. 2013;62(10):1406-14.

114. Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Stein HJ, Peters JH. Does the Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia Continue to Rise in the Twenty-First Century?-a SEER Database Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2013.

115. Thrift AP, Whitman DC. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3155-62.

116. Lagergren J, Mattsson F. No further increase in the incidence of esophageal adenocarcinoma in Sweden. *Int J Cancer*. 2011;129(2):513-6.

117. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus*. 2013.

118. Freedman ND, Derakhshan MH, Abnet CC, Schatzkin A, Hollenbeck AR, McColl KE. Male predominance of upper gastrointestinal adenocarcinoma cannot be explained by differences in tobacco smoking in men versus women. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2473-8.

119. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer*. 2009;101(5):855-9.

120. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1222-7.

121. Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1297-301.
122. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1344-53.
123. Pandeya N, Williams GM, Sadhegi S, Green AC, Webb PM, Whitman DC. Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):105-14.
124. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(3):344-9.
125. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, Abnet CC, Cook MB, Nyren O, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. 2011;60(8):1029-37.
126. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol*. 2012;23(2):287-97.
127. Abnet CC, Freedman ND, Hollenbeck AR, Fraumeni JF, Jr., Leitzmann M, Schatzkin A. A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2008;44(3):465-71.
128. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(5):872-8.
129. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(3):609-17.
130. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(2):352-8.
131. Menke V, Pot RG, Moons LM, van Zoest KP, Hansen B, van Dekken H, et al. Functional single-nucleotide polymorphism of epidermal growth factor is associated with the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Hum*

Genet. 2012;57(1):26-32.

132. Lanuti M, Liu G, Goodwin JM, Zhai R, Fuchs BC, Asomaning K, et al. A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3216-22.

133. Blaser MJ. Disappearing microbiota: *Helicobacter pylori* protection against esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008;1(5):308-11.

134. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008;1(5):329-38.

135. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(36):6098-107.

136. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut.* 2008;57(6):734-9.

137. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P, Moore SP, Stark M, Zhao ZZ, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology.* 2010;139(1):73-83; quiz e11-2.

138. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg.* 2009;46(1):13-106.

139. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:325826.

140. Alexandre L, Broughton T, Loke Y, Beales IL. Meta-analysis: risk of esophageal adenocarcinoma with medications which relax the lower esophageal sphincter. *Dis Esophagus.* 2012;25(6):535-44.

141. Fortuny J, Johnson CC, Bohlke K, Chow WH, Hart G, Kucera G, et al. Use of anti-inflammatory drugs and lower esophageal sphincter-relaxing drugs and risk of esophageal and gastric cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1154-9.e3.

142. Ladanchuk TC, Johnston BT, Murray LJ, Anderson LA. Risk of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma and reflux oesophagitis and the use of nitrates and asthma medications. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(12):1397-403.
143. Lagergren J, Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2011;98(8):1133-7.
144. Ge Z, Zhao C, Wang Y, Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Saudi Med J.* 2012;33(10):1073-9.
145. Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kolahdooz F. Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(5):257-67.
146. Ward MH, Cross AJ, Abnet CC, Sinha R, Markin RS, Weisenburger DD. Heme iron from meat and risk of adenocarcinoma of the esophagus and stomach. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(2):134-8.
147. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, Ayub K, Odze RD, Sanchez CA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2005;6(12):945-52.
148. Nguyen DM, Richardson P, El-Serag HB. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2260-6.
149. Jankowski JA, Hooper PA. Chemoprevention in Barrett's esophagus: A pill a day? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(1):155-70.
150. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):501-7.
151. Fornari F, Wagner R. Update on endoscopic diagnosis, management and surveillance strategies of esophageal diseases. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(4):117-22.
152. Varghese TK, Jr., Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):346-56.

153. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi51-6.
154. Tomizawa Y, Wang KK. Screening, surveillance, and prevention for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(1):59-73, viii.
155. Gupta N, Bansal A, Wani SB, Gaddam S, Rastogi A, Sharma P. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):610-24.e2.
156. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1721-4.
157. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 2010;116(22):5336-9.
158. Wolf MC, Stahl M, Krause BJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, et al. Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiat Oncol.* 2011;6:55.
159. Campbell NP, Villaflor VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(30):3793-803.
160. Barreto JC, Posner MC. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(30):3804-10.
161. Kranzfelder M, Buchler P, Lange K, Friess H. Treatment options for squamous cell cancer of the esophagus: a systematic review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2010;210(3):351-9.
162. Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):S2163-7.
163. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Ravi N, Reynolds JV. Evidence-based selective application of transhiatal esophagectomy in a high-volume esophageal center. *World J Surg.* 2012;36(1):98-103.
164. Colvin H, Dunning J, Khan OA. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for distal esophageal cancer: which is superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*

2011;12(2):265-9.

165. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken 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 -1.

166. Ye T, Sun Y, Zhang Y, Chen H. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):1933-41.

167. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practical Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (excluding the proximal 5 cm of the stomach). Version 2.2013. 2013.

168. Guía detallada del cáncer de esófago. Quimioterapia para cáncer de esófago [página en Internet]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society. [acceso: 12.02.2014]. Disponible en:

<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeesofago/guiadetallada/cancer-de-esofago-treating-chemotherapy>.

169. Guía detallada del cáncer de esófago. Radioterapia para cáncer de esófago [página en Internet]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society. [acceso: 12.02.2014]. Disponible en:

<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeesofago/guiadetallada/cancer-de-esofago-treating-radiation>.

170. Atienza Merino G. Braquiterapia endoluminal en el tratamiento del cáncer de esófago. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/04.

171. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.

172. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-92.

173. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768-83.
174. Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism*. 2013;62 Suppl 1:S11-4.
175. Gonzalez de Castro D, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):252-9.
176. Wiedmann MW, Mossner J. New and emerging combination therapies for esophageal cancer. *Cancer Manag Res*. 2013;5:133-46.
177. Wang L, Yang HY, Zheng YQ. Personalized medicine of esophageal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(3):343-7.
178. Bellini MF, Cadamuro AC, Succi M, Proenca MA, Silva AE. Alterations of the TP53 gene in gastric and esophageal carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:891961.
179. Wang Q, Zhu H, Xiao Z, Zhang W, Liu X, Zhang X, et al. Expression of epidermal growth factor receptor is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):278.
180. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
181. Jiang JT, Zhang LF, Zhou B, Zhang SQ, Li SM, Zhang W, et al. Relationships of uPA and VEGF expression in esophageal cancer and microvascular density with tumorous invasion and metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3379-83.
182. Taddei A, Fabbroni V, Pini A, Lucarini L, Ringressi MN, Fantappie O, et al. Cyclooxygenase-2 and Inflammation Mediators Have a Crucial Role in Reflux-Related Esophageal Histological Changes and Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2013.
183. Liang Y, Liu JL, Wu Y, Zhang ZY, Wu R. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer: a meta-analysis. *Tohoku J Exp Med*.

2011;223(2):137-44.

184. Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2000-8; quiz e13-4.

185. Guía detallada del cáncer de esófago. Tratamientos endoscópicos para cáncer de esófago [página en Internet]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society. [acceso: 13.02.2014]. Disponible en:

<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeesofago/guiadetallada/cancer-de-esofago-treating-endoscopic-treatments>.

186. Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd005048.

187. Ogino H, Akiho H. Usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy for supportive therapy of advanced aerodigestive cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(4):119-25.

188. Claiborne PM, Fowler CS, Vaporciyan AA. Follow-up of patients with resected thoracic malignancies. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(1):123-31, viii.

189. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011;60(11):1449-72.

190. Aragonés N, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Lope V, et al. Oesophageal cancer mortality in Spain: a spatial analysis. *BMC Cancer*. 2007;7:3.

191. Kalbfleisch, J. and Prentice, R. (1980) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley and Sons, New York.

192. Gray RJ (1988). A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*, Vol. 16, No. 3. (Sep., 1988), pp. 1141-1154

193. Fine JP, Gray R.J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA*, 94, 496-509. .

194. Lu CL, Lang HC, Luo JC, Liu CC, Lin HC, Chang FY, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in

Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):269-74.

195. Ghasemi-Kebria F, Roshandel G, Semnani S, Shakeri R, Khoshnia M, Naeimi-Tabiei M, et al. Marked increase in the incidence rate of esophageal adenocarcinoma in a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med*. 2013;16(6):320-3.

196. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2008;122(5):1118-29.

197. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014;25(1):283-90.

198. Bashash M, Shah A, Hislop G, Brooks-Wilson A, Le N, Bajdik C. Incidence and survival for gastric and esophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(2):143-8.

199. Mirinezhad SK, Somi MH, Jangjoo AG, Seyednezhad F, Dastgiri S, Mohammadzadeh M, et al. Survival rate and prognostic factors of esophageal cancer in east Azerbaijan province, North-west of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3451-4.

200. 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.

201. Lindblad M, Garcia Rodriguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2006;94(1):136-41.

202. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br J Cancer*. 2013;108(1):25-31.

203. Jobe BA, Hunter JG, Peters JH. Jobe B.A., Hunter J.G., Peters J.H. Chapter 25. Esophagus and Diaphragmatic Hernia. In: Brunnicardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Brunnicardi F, Andersen D.K., Billiar T.R., Dunn D.L., Hunter J.G., Matthews J.B., Pollock R.E. eds. *Schwartz's Principles of Surgery*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. [acceso:30.04.2014]. Disponible

en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=352&Sectionid=40039767>.

204. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute.[acceso:30.04.2014]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/faststats>.

205. Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Lessore de Sainte Foy C, Salleron J, Frimat L, et al. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. *BMC Nephrol*. 2012;13:31.

206. Pintilie M. [An introduction to competing risks analysis]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(7):599-605.

207. Cen P, Banki F, Cheng L, Khalil K, Du XL, Fallon M, et al. Changes in age, stage distribution, and survival of patients with esophageal adenocarcinoma over three decades in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1685-91.

208. Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N, et al. Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery*. 2008;143(4):499-508.

209. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer*. 2007;43(1):149-60.

210. Coupland VH, Allum W, Blazeby JM, Mendall MA, Hardwick RH, Linklater KM, et al. Incidence and survival of oesophageal and gastric cancer in England between 1998 and 2007, a population-based study. *BMC Cancer*. 2012;12:11.

211. Bus, P., Lemmens, V. E., van Oijen, M. G., Creemers, G.-J., Nieuwenhuijzen, G. A., van Baal, J. W. and Siersema, P. D. Prognostic factors for medium- and long-term survival of esophageal cancer patients in the Netherlands. *J. Surg. Oncol*. 2013 Nov 25. doi: 10.1002/jso.23513.

212. Romera Garrido P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

213. Bezerra de Souza DL, Bernal MM. [Esophageal cancer incidence and survival in

the province of Zaragoza (Spain): a population-based study]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(1):5-9.

214. Stavrou EP, McElroy HJ, Baker DF, Smith G, Bishop JF. Adenocarcinoma of the oesophagus: incidence and survival rates in New South Wales, 1972-2005. *Med J Aust*. 2009;191(6):310-4.

215. Dubecz A, Gall I, Solymosi N, Schweigert M, Peters JH, Feith M, et al. Temporal trends in long-term survival and cure rates in esophageal cancer: a SEER database analysis. *J Thorac Oncol*. 2012;7(2):443-7.

216. Koppert LB, Lemmens VE, Coebergh JW, Steyerberg EW, Wijnhoven BP, Tilanus HW, et al. Impact of age and co-morbidity on surgical resection rate and survival in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br J Surg*. 2012;99(12):1693-700.

217. Lagergren J, Mattsson F. Diverging trends in recent population-based survival rates in oesophageal and gastric cancer. *PLoS One*. 2012;7(7):e41352.

218. Liu SZ, Wang B, Zhang F, Chen Q, Yu L, Cheng LP, et al. Incidence, survival and prevalence of esophageal and gastric cancer in Linzhou city from 2003 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(10):6031-4.

219. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K, Rahimi E. Demographic and histological predictors of survival in patients with gastric and esophageal carcinoma. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(7):547-53.

220. Bujanda L, Gil I, Sarasqueta C, Hijona E, Cosme A, Elorza JL, et al. [Clinicopathological characteristics and survival outcome of esophageal cancer. Results from a series of 200 patients]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(18):689-93.

221. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-92.

222. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(39):4962-8.

223. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy

for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(47):5983-91.

224. Lopez-Sebastian J, Marti-Obiol R, Lopez-Mozos F, Ortega-Serrano J. [Recurrence of esophageal cancer after R0 surgery. Risk factors and evolution]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(6):318-25.

225. Smit JK, Pultrum BB, van Dullemen HM, Van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy. *Am J Surg.* 2010;200(4):446-53.

226. Mariette C, Balon JM, Piessen G, Fabre S, Van Seuningem I, Triboulet JP. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer.* 2003;97(7):1616-23.

227. Sanchez-Pernaute A, Perez Aguirre E, Hernando Trancho F, Diez Valladares L, Ochagavia Camara S, Calatayud Gastardi J, et al. [Recurrence pattern of esophageal cancer after esophagectomy with two-field lymphadenectomy]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95(3):197-201, 191-6.

228. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg.* 2000;87(10):1426-33.

229. 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.

230. 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.

231. 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.

232. Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Ono T, Hikita S, et al. Pattern of recurrence after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus. *World J Surg.* 1997;21(3):275-81.

233. Morita M, Kuwano H, Ohno S, Furusawa M, Sugimachi K. Characteristics and sequence of the recurrent patterns after curative esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Surgery*. 1994;116(1):1-7.
234. Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, Oezcelik A, Ayazi S, Costales J, et al. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg*. 2010;210(4):428-35.
235. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1558-62.
236. Sugiyama M, Morita M, Yoshida R, Ando K, Egashira A, Takefumi O, et al. Patterns and time of recurrence after complete resection of esophageal cancer. *Surg Today*. 2012;42(8):752-8.
237. Chen M, Huang J, Zhu Z, Zhang J, Li K. Systematic review and meta-analysis of tumor biomarkers in predicting prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:539.
238. Tachezy M, Effenberger K, Zander H, Minner S, Gebauer F, Vashist YK, et al. ALCAM (CD166) expression and serum levels are markers for poor survival of esophageal cancer patients. *Int J Cancer*. 2012;131(2):396-405.

9. Difusión de resultados

9.1. Comunicaciones derivadas del estudio:

1. Título: Características clinicopatológicas y supervivencia mediante riesgos competitivos de una cohorte de pacientes con cáncer esofágico

Autores: **Rodríguez Camacho, E**; Pita Fernández, S; Pértega Díaz, S; López Calviño, B; Seoane Pillado, MT

Xornada BioIntegraSaúde - BIS 2014

Póster. Lugar: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, 3 de Junio 2014

2. Título: Estrategias de seguimiento como factor pronóstico del cáncer de esófago

Autores: Pita Fernández, S; **Rodríguez Camacho, E**; López Calviño, B; Pértega Díaz, S; Seoane Pillado, MT

XVIII Xornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria.

Póster. Lugar: Ferrol, 22 y 23 de Noviembre 2013.

Publicación: Cadernos de atención primaria. Volumen: 19. Número: 4. Noviembre 2013. Página: 254.

I.S.S.N: 1134-3583

3. Título: Supervivencia del cáncer de esófago

Autores: **Rodríguez Camacho, E**; López Calviño, B; Pita Fernández, S; Pértega Díaz, S; Seoane Pillado, MT

XVII Xornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria.

Póster. Lugar: Santiago de Compostela, 23 y 24 de Noviembre 2012.

Publicación: Cadernos de atención primaria. Volumen: 19. Número: 1. Noviembre 2012. Página: 52.

I.S.S.N: 1134-3583

4. Título: Supervivencia del cáncer de esófago

Autores: **Rodríguez Camacho, Elena**; López Calviño, Beatriz; Pita Fernández, Salvador; Seoane Pillado, Teresa; Pértega Díaz, Sonia

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.

Póster. Lugar: Bilbao, 13-15 de Junio 2012

5. Título: Características del cáncer de esófago

Autores: **Rodríguez Camacho, Elena**; López Calviño, Beatriz; Pita Fernández, Salvador; Pértega Díaz, Sonia; Seoane Pillado, Teresa

II Xornada de Investigación Biosanitaria Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Póster. Lugar: Santiago de Compostela, 26 de Abril 2012

6. Título: Factores pronósticos asociados a la supervivencia en el cáncer de esófago

Autores: Pita Fernández, S; **Rodríguez Camacho, E**; López Calviño, B; Seoane Pillado, MT; Pértega Díaz, S; Suarez Lorenzo, JM; García Cajide, Y

XVI Xornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria.

Póster. Lugar: Lugo, 25 y 26 de Noviembre 2011.

Publicación: Cadernos de atención primaria. Volumen: 18. Número: 3. Noviembre 2011. Página: 219.

I.S.S.N: 1134-3583

9.2. Publicaciones derivadas del estudio:

1. Título: Clinical-pathological characteristics and prognosis of a cohort of oesophageal cancer patients: a competing risks survival analysis

Autores: **Elena Rodríguez-Camacho**; Salvador Pita-Fernández; Sonia Pértega-Díaz; Beatriz López-Calviño; Teresa Seoane-Pillado

Publicación: Journal of Epidemiology

Estado: Bajo revisión

2. Título: Estrategias de seguimiento y recidiva en pacientes con cáncer esofágico

Autores: **Elena Rodríguez-Camacho**, Salvador Pita-Fernández, Sonia Pértega-Díaz, Teresa Seoane-Pillado, Beatriz López-Calviño

Estado: pendiente de remitir a revista JCR

10. Anexos

10.1. Cuaderno de recogida de datos:

VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN DEL CASO:

- Código identificativo:

VARIABLES DEL PACIENTE:

- Fecha de nacimiento:/...../..... (dd/mm/aaaa)
- Sexo: hombre mujer
- Domicilio:
- Municipio: con costa sin costa
- IMC (peso(kg)/talla(m²)):
- Edad al diagnóstico:
- Antecedentes personales
 - Enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Tabaquismo
 - Alcoholismo
 - Acalasia
 - Dieta pobre en vegetales y frutas
 - Ingesta de bebidas calientes
 - Obesidad
 - Infección por *Helicobacter pylori*
 - Toma de AINES
- Antecedentes familiares de cáncer sí no
(parentesco de primer y segundo grado)

VARIABLES DE COMORBILIDAD:

- Índice de comorbilidad de Charlson

PUNTUACIÓN: 1**PUNTOS**

1. IAM (excluye cambios ECG sin antecedentes médicos)	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
2. Insuficiencia cardiaca congestiva	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
3. Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma aórtico >6cm)	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
4. Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
5. Demencia	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
6. EPOC	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
7. Enfermedades del tejido conjuntivo	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
8. Ulcus péptico	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
9. Hepatopatía leve – incluye hepatitis crónica (sin hipertensión portal)	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
10. DM sin afectación de órganos diana	<input type="checkbox"/> 1.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC

PUNTUACIÓN: 2

1. Hemiplejia	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
2. Enfermedad renal moderada – severa	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
3. DM con afectación de órganos diana (nefropatía – retinopatía)	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
4. Tumor sin metástasis	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
5. Leucemia aguda o crónica	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
6. Linfoma	<input type="checkbox"/> 2.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC

PUNTUACIÓN: 3

1. Hepatopatía moderada o severa	<input type="checkbox"/> 3.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
----------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	----------------------------------

PUNTUACIÓN: 6

1. Tumor sólido con metástasis	<input type="checkbox"/> 6.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC
2. SIDA (no sólo VIH positivo sino desarrollo de SIDA)	<input type="checkbox"/> 6.Sí	<input type="checkbox"/> 0.No	<input type="checkbox"/> 9.NS/NC

VARIABLES DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

- Síntomas y/o signos presentes al diagnóstico
 - Disfagia (dificultad para tragar)
 - Odinofagia (dolor al tragar)
 - Pérdida de peso y/o Sd. General
 - Dolor retroesternal
 - Tos
 - Vómitos
 - Afonía y/o disfonía
 - Anemia ferropénica
 - Neumonía por aspiración
 - Hemorragia digestiva
 - Fístula traqueo-bronquial
 - Otros
- Fecha entrada de la muestra en Anatomía Patológica...../...../.....(dd/mm/aaaa)
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad:/...../.....(dd/mm/aaaa)
- Localización del tumor
 - Cervical
 - Torácico superior 20-25 cm desde incisivos
 - Torácico medio >25 – 30 cm desde incisivos
 - Torácico inferior >30 – 40 cm desde incisivos
 - Esófago distal

- Tipo histológico
 - Carcinoma células escamosas
 - Adenocarcinoma
 - Otros
- Estadiaje (TNM)
 - Tumor primario
 - TX: no puede evaluarse
 - Tis: carcinoma in situ
 - T1: invade lámina propia o submucosa
 - T2: invade muscular propia
 - T3: invade túnica adventicia
 - T4a: cáncer resecable invade pleura, pericardio, diafragma
 - T4b: cáncer no resecable invade aorta, vértebras, tráquea
 - Extensión ganglionar regional
 - N0: no hay ganglios
 - N1: 1 o 2 ganglios
 - N2: 3 a 6 ganglios
 - N3: ≥ 7 ganglios
 - Metástasis a distancia
 - M0: no metástasis a distancia
 - M1: metástasis a distancia
 - Grado de diferenciación histológica
 - G1: bien diferenciado
 - G2: moderadamente diferenciado
 - G3: pobremente diferenciado
 - G4: indiferenciado

- Localización de las metástasis:.....
- Infiltración de vísceras vecinas sí no

VARIABLES DEL MANEJO TERAPÉUTICO
(CIRUGÍA/QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA):

- **Cirugía** sí no
 - **Procedimiento**
 - Esofaguectomía vía abdominal y torácica (laparotomía+toracotomía)
 - Esofaguectomía transhiatal (vía abdominal)
 - Esofaguectomía vía abdominal, torácica y cervical (laparotomía+toracotomía+cervicotomía)
 - Esofaguectomía laparoscópica
 - Stripping esofágico
 - **Tipo esofaguectomía**
 - Total
 - Parcial o subtotal
 - **Tipo intervención**
 - Urgente
 - Programada
 - **Intención del tratamiento quirúrgico**
 - Radical/erradicador
 - Paliativo/sintomático
 - Gastrostomía
 - By pass esofagogástrico
 - By pass colónico
- **Endoprótesis esofágica** sí no
- **Quimioterapia** sí no
 - Neoadyuvante (antes de la cirugía)
 - Adyuvante (después de la cirugía)
 - Paliativa

- Fecha de la endoscopia:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- Fecha de la endoscopia:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- **TAC tóraco-abdominal** sí no

- Fecha de realización del TAC:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- Fecha de realización del TAC:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- Fecha de realización del TAC:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- Fecha de realización del TAC:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- Fecha de realización del TAC:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Positiva
 - Negativo

- **Rx Tórax** sí no

- Fecha de la Rx Tórax:/...../.....(dd/mm/aaaa)

- **Ingresos hospitalarios durante el seguimiento** (relacionados o no con el tumor)
 - Fecha ingreso 1º seguimiento:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Servicio ingreso 1:
 - Fecha ingreso 2º seguimiento:..... /...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Servicio ingreso 2:
 - Fecha ingreso 3º seguimiento:..... /...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Servicio ingreso 3:
 - Fecha ingreso 4º seguimiento:..... /...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Servicio ingreso 4:

VARIABLES RESPUESTA:

- **Mortalidad** sí no
 - Fecha de la muerte:/...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Causa de la muerte:
 - Causa CIE

- Mortalidad relacionada con el tumor sí no
 (se define Muerte Relacionada con el Tumor: Progresión tumoral, complicaciones clínicas y toxicidad post-tratamiento)

- Si vivo al final del seguimiento:
 - **Fecha de último contacto:** /...../.....(dd/mm/aaaa)

VARIABLES RESPUESTA SECUNDARIAS

- **Recidivas local** sí no
 - Fecha diagnóstico de la recidiva:...../...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Localización de la recidiva
 - Cervical
 - Torácico superior 20-25 cm desde incisivos
 - Torácico medio >25 a 30 cm desde incisivos
 - Torácico inferior >30 a 40 cm desde incisivos
 - Esófago distal / Unión gastroesofágica
 - Manejo terapéutico de la recidiva
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia

- **Metástasis** (aquellas de nueva aparición) sí no
 - Fecha diagnóstico de la metástasis: /...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Localización de la metástasis.....
 - Manejo terapéutico de la metástasis
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia

- **Neoplasias de nueva aparición durante el estudio** sí no
 - Fecha diagnóstico de la neoplasia:...../...../.....(dd/mm/aaaa)
 - Localización de la neoplasia:.....
 - Manejo terapéutico de la neoplasia
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia

