



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA
EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA
UNIÓN ESOFAGOGASTRICA, TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA
NEOADYUVANTE, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL EN EL PERIODO DE ENERO 2013 A ABRIL DEL 2018”**

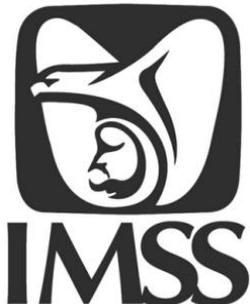
REGISTRO R-2020-3001-003

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN: CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA:

DR. JOSÉ MANUEL CASTILLO OSEGUERA

ASESOR CLÍNICO-METODOLÓGICO:
DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES



CIUDAD DE MÉXICO.

DICIEMBRE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

ALUMNO

DR. JOSÉ MANUEL CASTILLO OSEGUERA

Médico residente de tercer año de Cirugía Oncológica

UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dirección: Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C.P. 06725

Matricula: 98384238

Correo electrónico: castillo_tlx_85@hotmail.com

Teléfono: 5580972821

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica

UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dirección: Cuauhtémoc 330, Col. Doctores C.P. 06725

Correo electrónico: alemantimora@yahoo.com.mx

Teléfono: 5565819549

FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGASTRICA, TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL EN EL PERIODO DE ENERO 2013 A ABRIL DEL 2018.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Marcos Gutiérrez De la Barrera
Director de educación e investigación en salud

Dra. Patricia Pérez Martínez
Jefa de la división de educación en salud

Dr. Alvar José Vacio Olguín
Titular del curso de Cirugía Oncológica

Dra. Alejandra Mantilla Morales
Asesor clínico-metodológico



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3001**.
UMAE HOS ESPECIALIDA No 14 VERACRUZ VER

Registro COFEPRIS 17 CI 30 193 067
Registro CONBIOÉTICA COMBIOETICA 30 CEI 003 2018041

FECHA **Martes, 28 de enero de 2020**

M.C. Alejandra Mantilla Morales

PRESENTE

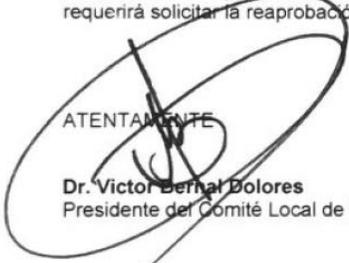
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3001-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Victor Bernal Dolores
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3001

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE GENERAL

	RESUMEN	1
I.	MARCO TEÓRICO	2
II.	JUSTIFICACIÓN	9
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
V.	HIPÓTESIS	11
VI.	OBJETIVOS	12
	IV.1. OBJETIVO GENERAL	12
	IV.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	13
	VII.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	13
	VII.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	13
	VII.3. UNIVERSO DE TRABAJO	13
	VII.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
	VII.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
	VII.6. ESTRATEGIAS DE MUESTREO	15
VIII.	DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	16
IX.	VARIABLES	17
X.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
XI.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
XII.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	22
XIII.	RESULTADOS	23
XIV.	DISCUSIÓN	29
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
XVI.	ANEXOS	34

RESUMEN

“FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA, TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL EN EL PERIODO DE ENERO 2013 A ABRIL DEL 2018”.

Antecedentes: El cáncer esofágico es el octavo cáncer más común en el mundo. El adenocarcinoma es ahora el principal tipo histológico de cáncer de esófago en los Estados Unidos. Generalmente afectan pacientes mayores de 50 años, la quimiorradiación antes de la esofagectomía con linfadenectomía es el tratamiento estándar para pacientes con carcinoma esofágico avanzado resecable. Sin embargo, solo los pacientes con respuesta histopatológica mayor (regresión a menos del 10% del tumor primario) después del tratamiento preoperatorio tendrán un beneficio pronóstico de la quimiorradiación preoperatoria. Usando regímenes de terapia actuales, alrededor del 40% al 50% de los pacientes muestran una respuesta histopatológica importante.

Objetivo: Identificar los factores asociados a respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica siewert 1 y 2, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante, en nuestra unidad del mes de enero del 2013 a abril del 2018.

Material y Métodos: Se trata de estudio longitudinal, analítico, observacional, retrospectivo de pacientes adscritos al hospital de oncología CMN SXXI, con el diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica siewert 1 y 2, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante en el periodo de enero del 2013 a abril del 2018, realizando la búsqueda de información requerida en base a una recolección de datos (véase anexos) mediante los expedientes obtenidos del archivo clínico de nuestra unidad.

Resultados: se estudiaron 45 pacientes, con edad media de 58 años, en cuanto a la respuesta patológica se encontró lo siguiente completa (grado 0): 22.2%, casi completa (grado 1): 17.7%, parcial (grado 2): 31.1%, sin respuesta (grado 3): 4.4%, progresión de la enfermedad (grado 3): 22.2%. contrastando la respuesta patológica completa vs tipo de quimioterapia, dosis de radioterapia, grado histológico, no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Discusión: las características encontradas en nuestros pacientes son similares con la literatura, obteniendo una respuesta patológica completa en un 22.2%, sin embargo sumando a todos los paciente con respuesta patológica completa, casi completa y respuesta parcial nos da un total de 71% lo que traduce que el empleo de quimiorradioterapia preoperatorio en etapas avanzadas proporciona un adecuado control de la enfermedad, aunque nuestro estudio no es estadísticamente significativo posiblemente por el número de pacientes analizados, se identificó que pacientes menores de 50 años tienden a presentar mayor tasa de respuesta patológica completa.

Conclusiones: el tipo de quimioterapia, dosis de radioterapia, grado histológico no tienen una relación con la respuesta patológica completa en nuestro estudio.

I. MARCO TEÓRICO

Adenocarcinoma esofágico y de la unión esofagogástrica.

El cáncer esofágico es el octavo cáncer más común en el mundo, con un estimado de 456 000 nuevos casos en 2012 (3.2% del total) y la sexta causa más común de muerte por cáncer con un estimado de 400 000 muertes (4.9% del total). Estas cifras incluyen tanto subtipos de adenocarcinoma como de carcinoma de células escamosas. Alrededor del 80% de los casos en todo el mundo se producen en regiones menos desarrolladas, con una incidencia global mayor en los hombres en comparación con las mujeres.¹

Se estima que 16 910 personas son diagnosticadas con carcinoma esofágico cada año y 15 690 mueren por esta enfermedad.² Los datos del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales han demostrado una mayor incidencia de adenocarcinoma esofágico en las últimas cuatro décadas con un aumento anual del 6.1% en hombres y del 5.9% en mujeres.^{3,4}

A pesar de la incidencia creciente, ha habido una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma esofágico en las últimas cuatro décadas para todas las etapas de la enfermedad.^{2,4}

Es probable que varios factores contribuyan a la mejoría de la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma esofágico, incluida la detección más temprana de la enfermedad y los avances en la terapia adyuvante.³

Diagnóstico y estadificación:

Los estudios requeridos para el diagnóstico del cáncer de esófago y una adecuada estadificación clínica, consisten en estudios endoscópicos, radiológicos e histopatológico. La Panendoscopia con toma de biopsia del tumor son la base principal para establecer el diagnóstico. La sensibilidad de la biopsia de la mucosa en detectar carcinoma esofágico llega hasta el 96% cuando se obtienen múltiples muestras.⁵

La información precisa para la estadificación es crucial para establecer el tratamiento apropiado, consiste en determinar la profundidad del tumor, el involucro de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia deben ser establecidos antes de una posible resección quirúrgica o quimioradioterapia neoadyuvante. Tradicionalmente una estadificación completa del cáncer esofágico incluye el ultrasonido endoscópico y aspiración con aguja fina en asociación con estudios de imagen de corte seccional como la tomografía computarizada. La precisión de la estadificación T por medio de ultrasonido endoscópico, se aproxima al 90% en cáncer esofágicos superficiales y en los parcialmente obstructivos,

pero esta precisión disminuye en los casos de obstrucción completa que impiden el paso del ecoendoscopio a través del tumor.^{6,7}

Las características endosonográficas de los ganglios linfáticos malignos incluyen el tamaño mayor de 10mm, forma redonda y lisa, proximidad al tumor primario e hipoecogenicidad. La precisión del ultrasonido endoscópico en la etapificación de los ganglios linfáticos basado únicamente en los criterios acústicos alcanza el 80%. La aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos incrementa la precisión en la estadificación de 92 a 98% por el uso de estadificación patológica como el criterio estándar.⁶

En otras series la exactitud general de la estadificación según la profundidad del tumor con ecografía endoscópica es de 85 a 90 %, en comparación con 50 a 80 % con tomografía computada; la exactitud de la estadificación de los ganglios regionales es de 70 a 80 % con ecografía endoscópica y de 50 a 70 % con tomografía computada.^{6,7}

En una serie retrospectiva, se notificó 93 % de sensibilidad y 100 % de especificidad para la estadificación de los ganglios regionales con ecografía endoscópica guiada por aspiración con aguja fina, mientras que para la tomografía computada muestran una sensibilidad del 85% y especificidad del 95%, con parámetros similares al PEC-CT con 18F-FDG hablando de la detección del tumor y la afección ganglionar.⁸

En algunos centros quirúrgicos, se han utilizado toracoscopia y laparoscopia para estadificar el cáncer de esófago.^{9,10} En un ensayo intergrupar, se notificó un aumento en la detección de ganglios linfáticos afectados por cáncer en 56 % de 107 pacientes evaluables con el uso de toracoscopia o laparoscopia en comparación con 41 % (con el uso de pruebas de estadificación no invasivas; por ejemplo, tomografía computada, resonancia magnética y ecografía endoscópica) sin complicaciones importantes o defunciones.¹¹

El PEC-CT con 18F-FDG, para la estadificación preoperatoria del cáncer de esófago es más sensible que una exploración con tomografía computada o una ecografía endoscópica, para la detección de metástasis a distancia en por lo menos un 15% de los casos.^{12,13}

Table 1
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for Carcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction (8th ed., 2017)
Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined to the epithelium by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b	Tumor invades other adjacent structures, such as the aorta, vertebral body, or airway

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Definition of Histologic Grade (G)

G	G Definition
GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated, undifferentiated

Squamous Cell Carcinoma

Definition of Location (L)

Location Category	Location Criteria
X	Location unknown
Upper	Cervical esophagus to lower border of azygos vein
Middle	Lower border of azygos vein to lower border of inferior pulmonary vein
Lower	Lower border of inferior pulmonary vein to stomach, including gastroesophageal junction

Note: Location is defined by the position of the epicenter of the tumor in the esophagus.

Definition of Regional Lymph Node (N)

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes
N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

Table 1 (continued) **AJCC PROGNOSTIC STAGE GROUPS (Adenocarcinoma)**

Clinical Staging (cTNM)

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
Stage III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
Stage IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	any T	Any N	M1

Pathological (pTNM)

	pT	pN	M	G
Stage 0	Tis	N0	M0	N/A
Stage IA	T1a	N0	M0	G1
	T1a	N0	M0	GX
Stage IB	T1a	N0	M0	G2
	T1b	N0	M0	G1-2
	T1b	N0	M0	GX
Stage IC	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
Stage IIA	T2	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	GX
Stage IIB	T1	N1	M0	Any
	T3	N0	M0	Any
Stage IIIA	T1	N2	M0	Any
	T2	N1	M0	Any
Stage IIIB	T2	N2	M0	Any
	T3	N1-2	M0	Any
	T4a	N0-1	M0	Any
Stage IVA	T4a	N2	M0	Any
	T4b	N0-2	M0	Any
	Any T	N3	M0	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any

Postneoadjuvant Therapy (ypTNM)

	yp T	yp N	M
Stage I	T0	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N1	M0
Stage IIIB	T3	N1	M0
	T0-3	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IVA	T4a	N1-2	M0
	T4a	NX	M0
	T4b	N0-2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.

Version 2.2018, 05/22/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Tratamiento multimodal en cáncer de esófago localmente avanzado:

La quimioradioterapia neoadyuvante ha demostrado mejorar significativamente los resultados de supervivencia en pacientes con carcinoma esofágico resecable y localmente avanzado en comparación con la cirugía sola, particularmente en pacientes con enfermedad ganglionar positiva estadiada clínicamente.^{14,15,16}

Dada la mejora en la supervivencia sobre la cirugía sola, la terapia multimodal con quimioradioterapia preoperatoria seguida de la esofagectomía ahora es el estándar de tratamiento el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica locorregionalmente avanzado. Recientes estudios aleatorizados prospectivos han demostrado una mejor supervivencia después del tratamiento neoadyuvante en comparación con la cirugía sola para pacientes con cáncer de esófago. Los estudios más importantes son, el ensayo CROSS, analizando la quimioradioterapia neoadyuvante para pacientes con adenocarcinoma esofágico o carcinoma de células escamosas, el ensayo MAGIC y el ensayo francés, que analizan la quimioterapia neoadyuvante para el adenocarcinoma de esófago, incluido el cáncer gástrico. El último metaanálisis de 2011 presenta similares resultado con una tasa de supervivencia mejorada a los 2 años de 5.1% después de la quimioterapia de inducción y 8.7% después de la quimioradioterapia seguida de cirugía.¹⁷

Sin embargo, muchos estudios tienen deficiencias en los criterios de inclusión con diferentes etapas clínicas de la extensión tumoral o diferentes terapias relacionadas con el tipo de quimioterapia o quimioradioterapia o diferentes tipos de cirugía.¹⁸

La quimioradioterapia neoadyuvante para el cáncer de esófago en diferentes estudios consiste en cisplatino (20 mg/m²/d) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m²/d). La dosis de radioterapia administrada abarca desde los 50.4 a los 56 Gy. En cuanto a la esofagectomía: La resección quirúrgica se realiza entre las 4 a 8 semanas después de la finalización de la neoadyuvancia, con una re-estadificación clínica y determinando la viabilidad de resección quirúrgica.¹⁸

En cuanto a la respuesta patológica:

Morfología del adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica tratada con terapia neoadyuvante.

En general, los cambios morfológicos inducidos por la terapia neoadyuvante en el adenocarcinoma del esófago y de la unión esofagogástrica son similares a los vistos en el carcinoma rectal. El efecto citopático asociado a la terapia incluye eosinofilia citoplásmica, picnosis nuclear y cariorrexis nuclear. La característica más importante para evaluar el

efecto del tratamiento es la proporción de cambios estromales asociados a la terapia en el lecho tumoral en relación con el carcinoma residual.¹⁹

Aproximadamente el 10-20% del adenocarcinoma esofágico y de la unión esofagogástrica demostrará una prominencia secundaria a los depósitos de mucina dentro del lecho tumoral después de la terapia neoadyuvante.^{19,20,21}

A diferencia del carcinoma rectal, la mayoría, pero no todos, los adenocarcinomas de esófago y de la unión esofagogástrica con reservorios de mucina después de la terapia neoadyuvante demostrarán adenocarcinoma con diferenciación mucinosa o células en anillo de sello en la biopsia.^{20,21}

Los depósitos de mucina pueden ser acelulares o estar asociados con focos microscópicos de adenocarcinoma residual. Los depósitos de mucina también pueden estar presentes en cualquier parte de la pared esofágica. La mayoría de los estudios demostraron que los pacientes con solo depósitos de mucina acelular tienen un pronóstico excelente.^{20,21}

La mucina acelular no se debe considerar como tumor viable residual cuando se evalúa la etapa del tumor; solamente el carcinoma residual debe estadificarse. Además, la presencia de depósitos de mucina acelular en el margen radial (adventicia) no se ha asociado con el desarrollo de recidiva o metástasis.²¹

Por lo tanto, la mucina acelular que se acumula en el margen radial (adventicia) no debe considerarse como un margen positivo. Finalmente, los ganglios linfáticos involucrados en la terapia están asociados a fibrosis, sin células tumorales viables o involucrados por las reservas de mucina sin células tumorales viables, deben clasificarse como negativos a tumor, dentro de la linfadenectomía.²²

La evaluación patológica del adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica, proporciona información valiosa de pronóstico. La mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes con regresión tumoral completa tienen significativamente una mejor supervivencia general en comparación con pacientes con adenocarcinoma residual.^{23,24,25,26}

Sin embargo, Agoston et al.²⁷ encontraron que de los pacientes que reportaron tener una regresión tumoral completa, en los que se realiza un examen histológico completo de todo el lecho tumoral tienen significativamente mejor supervivencia en comparación con los pacientes que no tenía un examen histológico completo de todo el lecho tumoral. Dada la importancia pronóstica, para casos sin evidencia macroscópica de tumor residual, toda el área del lecho tumoral (es decir, mucosa ulcerada o macroscópicamente anormal) debe enviarse para examen histológico para evaluar el carcinoma residual.²⁷ Para casos con evidencia macroscópica de un gran tumor residual, el tumor debe ser extensivamente

muestreado, si no se identifica un tumor en los cortes iniciales, entonces todo el lecho del tumor debe ser evaluado.

Table 3 Schemes for tumor regression grade in esophageal/esophagogastric junction carcinoma after neoadjuvant therapy

Tumor regression grading scheme (references)	Score	Criteria
Mandard ²³	1	Complete regression; fibrosis without detectable tumor
	2	Fibrosis with rare, scattered residual cancer cells
	3	Fibrosis and tumor cells with a predominance of fibrosis
	4	Fibrosis and tumor cells with a predominance of tumor cells
	5	No changes of regression
Becker ²⁴ and Chirieac ⁷³	1	No residual carcinoma
	2	1–10% residual carcinoma
	3	11–50% residual carcinoma
	4	> 50% residual carcinoma
Wu ⁷⁴	0	No residual carcinoma
	1	1–50% residual carcinoma
	2	> 50% residual carcinoma
College of American Pathologists 2015 (modification of ref. 28)	0	No viable cancer cells (complete response)
	1	Single cells or rare groups of cancer cells (near complete response)
	2	Residual cancer with evident tumor regression, but more than single cells or rare groups of cancer cells (partial response)
	3	Extensive residual cancer with no evident tumor regression (poor or no response)

En relación a los factores asociados a respuesta patológica:

Uso de quimioradioterapia neoadyuvante:

Table 1

Key trials in esophageal and esophagogastric junction tumours

Trial	Tumour types (number of patients)	Treatment arms	pCR rate (%)	Median survival (months)	5 year survival (%)	Hazard ratio (95% confidence interval)
OE02 (4,8)	SCC [269]	Surgery	2	13	17	HR =0.84 (0.72–0.98)
	Adeno [533]	Neoadjuvant Chemotherapy	4	17	23	
MAGIC (2)	Adeno [503] (junctional 26%)	Surgery	0	20	23	HR =0.75 (0.6–0.93)
		Peri-operative chemotherapy	0	24	36	
ACCORD 07 FNCLCC- FFCD 9703 (3)	Adeno [224] (Lower esophagus 11%, junctional 64%)	Surgery	0	Not reported	24	HR =0.69 (0.5–0.95)
		Peri-operative chemotherapy	3		38	
CROSS (1,5)	SCC [96]	Surgery	0	24	33	HR =0.67 (0.51–0.87)
	Adeno [270]	Neoadjuvant chemoradiotherapy	29	49	47	

Los ensayos clínicos aleatorizados clave, publicados que informan la práctica actual, para la terapia multimodal en cáncer de esófago cT2-3-N+M0, antes del ensayo CROSS (quimioradioterapia para el cáncer de esófago seguido de cirugía), tendían a ser pequeños y poco reproducibles por los criterios de inclusión que no eran comparables, incluidos los subtipos de adenocarcinoma y carcinoma células escamosas, con gran variación en la dosis y fraccionamiento de RT, con solo un ensayo completo, publicado en 1996, de 113 pacientes con adenocarcinoma, que muestra una mejora altamente significativa en la supervivencia a 3 años (32% vs. 6%, P = 0.01) en comparación con la cirugía sola.²⁸

El ensayo CROSS definió un nuevo punto de referencia en oncología esofágica, donde en un estudio se incluyeron 366 pacientes, 75% con adenocarcinoma, utilización de terapia multimodal (paclitaxel, carboplatino y 41.4 Gy / 23 fracciones) dieron como resultado una tasa de resección completa (R0) del 92%, una tasa de respuesta patológica completa del 29% y una mediana de supervivencia general de 49 meses en comparación con 24 meses (IC del 95%: 0.49 a 0.87, $p = 0,003$) en comparación con la cirugía sola. Con supervivencia global a 5 años del 47% que excede con creces la reportada previamente en estudios clínicos aleatorizados publicados previamente y sin evidencia de aumento de las complicaciones postoperatorias con este régimen. Demostrando que la combinación de quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía se asocian a mejores resultados oncológicos y de respuesta patológica tumoral.²⁹

Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) a la terapia neoadyuvante se han informado en el rango de 14% a 43%. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) brinda radioterapia altamente conformal al tumor al tiempo que protege los tejidos normales circundantes de dosis excesivas de radiación. Varios informes sobre IMRT en cáncer de esófago han demostrado eficacia y viabilidad.²⁹

Comparado con la radioterapia conformal 3D (3DCRT) la IMRT para pacientes con cáncer de esófago ha resultado en una menor toxicidad, mayor respuesta y aumento de la supervivencia, ya que permite la entrega simultánea de dosis más altas de radiación al tumor primario y con dosis más bajas de radiación a los campos nodales de alto riesgo, demostrando ser efectiva para el control de la enfermedad microscópica.

Los pacientes tratados con 56 Gy tuvieron una mejor respuesta completa y menores tasas de falta de respuesta en comparación con los pacientes tratados con 50.4 Gy. Las tasas de respuesta patológica completa y tasas de no respuesta para los pacientes tratados con 56 Gy fueron 56.2% y 5.5% versus 30.0% y 20.0% para pacientes tratados con 50.4 Gy, respectivamente ($P = 0.008$). En base a lo anterior se describe que la radioterapia de intensidad modulada brinda mejores tasas de respuesta patológica completa y respuesta patológica parcial que la radioterapia conformal convencional.²⁹

II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de esófago, ocupa el decimó lugar a nivel mundial en incidencia y sexto lugar en el sexo masculino, en México presenta una incidencia 1143 casos por año, con una mortalidad de 1055 casos, representando la novena causa de muerte por cáncer; En relación a su histología el adenocarcinoma ocupa el 50% de las neoplasias malignas del esófago y esta incidencia va en aumento, en relación al carcinoma epidermoide.

El adenocarcinoma de esófago presenta la tasa más alta de mortalidad comparado con las neoplasias del tracto gastrointestinal, esto debido a bajos porcentajes de resecabilidad, así como tasas variables y no despreciables de morbilidad postquirúrgica. Así mismo sabemos que la supervivencia global de esta patología es baja, y se relaciona al estadio clínico al momento del diagnóstico.

En el adenocarcinoma localmente avanzado el manejo actual se centra en quimiorradioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía. Por lo anterior consideramos necesario el estudio de los factores asociados a una respuesta patológica completa en los pacientes de nuestra unidad y poder definir que pacientes tendrán un mejor pronóstico posterior a quimiorradioterapia neoadyuvante y que se les realiza o no, cirugía radical consistente en esofagectomía.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de esófago representa un problema de salud pública en el mundo, encontrándose entre las 10 primeras localizaciones en lo que respecta a incidencia tanto para hombres como mujeres, representando aproximadamente el 13% de todos los cánceres diagnosticados, que representa aproximadamente 1.8 millones de personas, aunado a ello. Durante las últimas décadas en Estados Unidos y Europa Occidental, la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado, siendo más prevalente que el carcinoma de células escamosas, la mediana de edad de los pacientes es a los 67 años, localizado en el esófago distal y la unión esofagogástrica.

Con el manejo multimodal establecido en la actualidad, la supervivencia a 5 años sigue siendo muy pobre y no representa más del 15%. La meta en casos localmente avanzados es conseguir el control local y supervivencia libre de enfermedad, con una tasa de supervivencia mejorada a los 2 años de 5.1% después de la quimioterapia de inducción y 8.7% después de la quimiorradioterapia seguida de cirugía.

Es por ello que se plantea la necesidad de conocer los factores asociados a una respuesta patológica en el adenocarcinoma de esófago, en el ámbito de tratamiento neoadyuvante y así poder influir sobre estos factores para brindar mejor información a nuestros pacientes.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen factores asociados a respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica Siewert 1 y 2, sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI durante el periodo de enero del 2013 a abril del 2018?

V. HIPÓTESIS

Verdadera: los factores asociados a una respuesta patológica en el adenocarcinoma de esófago distal y de la unión esofagogástrica son; el tipo de fármacos quimioterapéuticos utilizados, el número de ciclos de quimioterapia, la dosis de radioterapia, el tiempo entre el diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y el inicio del tratamiento neoadyuvante, la localización del tumor, el subtipo histológico de adenocarcinoma y el grado histológico.

Falsa: los factores asociados a una respuesta patológica en el adenocarcinoma de esófago distal y de la unión esofagogástrica no son; el tipo de fármacos quimioterapéuticos utilizados, el número de ciclos de quimioterapia, la dosis de radioterapia, el tiempo entre el diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y el inicio del tratamiento neoadyuvante, la localización del tumor, el subtipo histológico de adenocarcinoma y el grado histológico.

VI. OBJETIVOS

VI.1 Objetivo general

Identificar los factores asociados a respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica siewert 1 y 2, tratados con quimioradioterapia neoadyuvante, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI desde el mes de enero del 2013 a abril del 2018.

VI.2 Objetivos específicos

- Conocer las características clínicas e iconográficas de los pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la UEG previo a terapia neoadyuvante y esofagectomía.
- Describir los esquemas y dosis de quimioterapia neoadyuvante utilizados en nuestra institución.
- Describir los esquemas y dosis de radioterapia neoadyuvante utilizados en nuestra institución.
- Determinar el tiempo entre terapia neoadyuvante y esofagectomía en nuestro hospital.
- Describir las características histopatológicas de productos de esofagectomía postneoadyuvancia con respuesta patológica completa.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1 Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Es un estudio transversal, analítico.

Características del estudio: Observacional, retrospectivo.

VII.2 Población del estudio.

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esofago y de la unión esofagogastrica siewert 1 y 2, locoregionalmente avanzados, sometidos a terapia neoadyuvante, en el Hospital de Oncología del Centro Médico del Siglo XXI del periodo de enero del 1ro de enero del 2013 al 31 de abril del 2018.

VII.3 Universo de trabajo

Pacientes de la UMAE Hospital de Oncología con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica locoregionalmente avanzado, tratados con terapia neoadyuvante, en el periodo de tiempo antes descrito.

VII.4 Tamaño de la muestra

Se incluirá a todo el universo del trabajo en una población estimada de 50 pacientes. Para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula porque se conoce el tamaño de la población:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra que se desea conocer

N = tamaño conocido de la población

e = nivel aceptable de error (0.05)

z = nivel de confianza (95% = 1.96 sigmas)

p = Varianza de la población a favor (5% = 0.5)

q = Varianza de la población en contra (5% = 0.5)

VII.5 Criterios de selección

Criterios de inclusión.

- Todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagástrica Siewert 1 y 2, a los cuales se les trató con quimiorradioterapia neoadyuvante y esofagectomía en el periodo de enero del 2010 a abril 2018 en el Hospital de Oncología del Centro Médico del Siglo XXI.
- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagástrica Siewert 1 y 2 tratados con quimiorradioterapia que no fueron sometidos a esofagectomía y que tuvieron datos clínicos y de imagen de progresión o persistencia tumoral.
- Paciente derechohabiente del IMSS.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante previo a esofagectomía.
- Pacientes operados en otra institución en los cuales se lleva seguimiento en el servicio de sarcomas y que no cuentan con material histopatológico para evaluar.
- Pacientes que no completen el tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes sin confirmación histopatológica de adenocarcinoma en nuestro hospital.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cuenten con material histopatológico del producto de la esofagectomía.
- Pacientes con respuesta clínica ó imagenológica a la neoadyuvancia y que no fueron sometidos a esofagectomía.

VII.6 Estrategias de muestreo.

- Se revisará los expedientes clínicos de todos los pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo de enero del 2013 a abril del 2018.

VIII. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

1. Una vez aprobado el presente protocolo por el comité local de investigación, se llevara a cabo el presente estudio.
2. De una base de datos y registro de cirugías obtenidas de las libretas de programación quirúrgicas del servicio de Tumores digestivos, sarcomas y primario no conocido, se buscaran los pacientes con diagnostico histológico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica, los cuales se trataron con quimioradioterapia neoadyuvante, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero del 2010 a abril del 2018.
3. Se solicitaran los expedientes al archivo clínico de los pacientes con los criterios de inclusión, se realizara la obtención de datos en una hoja de recolección previamente establecida, se registrarán los datos, posteriormente se realizará un concentrado en Excel para el análisis estadístico en el programa SPSS.

IX. VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala	Tipo	Unidad de Medición
Genero	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hembras y machos	El referido en el expediente clínico comparado con su nombre.	Nominal / Dicotómica	Cualitativa	Masculino / femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona hasta la fecha.	Años cumplidos al momento de su última consulta, último registro en el expediente o deceso.	Ordinal / Continua	Cuantitativa	Número de años registrados en el expediente.
Subtipo Histológico de adenocarcinoma	Clasificación del tumor en relación a su patrón morfológico	Clasificación del tumor en relación a su patrón morfológico reportado por el servicio de patología.	Nominal	Cualitativa	Criterios de acuerdo a la OMS
Grado histológico	Sistema que se emplea para clasificar a las células neoplásicas en base a la semejanza a las células normales del mismo tipo de tejido	Sistema que se emplea para clasificar a las células neoplasias en base a la semejanza a las células normales del mismo tipo de tejido referido por el servicio de patología.	Nominal	Cualitativa	Bien diferenciado (G1) / moderadamente diferenciado (G2) / pobremente diferenciado (G3)
Estadio T	Clasificación internacional de la American Joint Commission on Cancer, basada en invasión tumoral transesofágica.	Clasificación de la profundidad de invasión descrita en el reporte de patología.	Ordinal	Cualitativa	T1a, T1b, T2, T3, T4a, T4b
Numero de ganglios identificados por tomografía.	7ª edición TNM del American Joint Commission on Cancer, basada en la presencia o ausencia de ganglios sospechosos en la tomografía.	Descritos en el expediente antes del tratamiento sospechosos de malignidad. si están presentes o ausentes.	ordinal	cualitativa	N0, N1
Estadio N	Clasificación internacional de la American Joint Commission on Cancer, basada en número de ganglios locorregionales afectados.	Clasificación del número de ganglios locorregionales afectados descrita en el reporte de patología.	Nominal	Cualitativa	N0, N1, N2, N3
Estadio M	Clasificación internacional de la American Joint Commission on Cancer, basada en la presencia de metástasis a distancia.	Clasificación en relación a la presencia de enfermedad metastásica descrita en el expediente	Nominal	Cualitativa	M0, M1

		clínico.			
Etapa Clínica.	Clasificación internacional de la American Joint Committee on Cancer, basada en invasión tumoral transesofágica, número de ganglios locorregionales afectados y metástasis a distancia.	Clasificación en conjunción de las características de T, N, M descritas en el expediente de acuerdo a estudios de imagen previos a neoadyuvancia.	Nominal	Cualitativa	I, II, III, IV
Localización de la lesión	Sitio de ubicación del tumor a lo largo del esófago el cual se divide para su estudio en tercios.	Sitio de ubicación del tumor a lo largo del esófago descrita en el expediente.	Nominal	Cualitativa	Tercio inferior y de la unión esofagogástrica siewert 1 y 2
Quimioterapia neoadyuvante	Medicamento quimioterapéutico empleado indicando tras la cirugía el tipo de fármaco y la dosis.	Medicamento quimioterapéutico utilizado antes la cirugía y registrado en el expediente.	Nominal	Cualitativa	Tipo de fármaco y dosis
Numero de ciclos de quimioterapia neoadyuvante.	Numero de esquemas de medicamento citotóxico administrados antes de la cirugía.	Las reportadas en el expediente clínico.	continua	Cuantitativa	Número de ciclos de quimioterapia.
Dosis de radioterapia neoadyuvante	Dosis de radiación descrita en Gy empleada antes de la cirugía.	Registro del numero de Gy empleados en la radioterapia empleadas antes de la cirugía descritas en el expediente.	continua	Cuantitativa	Número de Dosis de radiación
Número de cortes histológicos en el espécimen evaluado.	Cantidad de muestras que el patólogo examina para el emitir el diagnostico histopatológico.	Se tomará en cuenta la cantidad de cortes utilizadas por los patólogos del servicio adscritos al HO CMN siglo XXI.	continua	cuantitativa	1,2,3,4,5,6...
Respuesta patológica a la quimioradioterapia neoadyuvante	Cambios histológicos del tumor secundarios al tratamiento citotoxico, analizada por estudios patológico definitivo y definida como: Completa: Ausencia de evidencia histológica de neoplasia, grosor tumoral o células individuales en el espécimen de resección esofágico por microscopía de luz pero	Evaluación de la respuesta patológica en el material de esofagectomías por un patólogo del servicio. Utilizando escala de Ryan modificada. Grado 0, 1, 2 y 3. (respuesta completa, casi completa, parcial, pobre respuesta o sin respuesta respectivamente).	Nominal	Cualitativa	Completa /no completa.

	no por pruebas de inmunohistoquímica. Sin respuesta: Sin cambios en el estadio tumoral pre y postoperatorio. Escala de Ryan modificada. Grado 0, 1, 2 y 3.				
Progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante.	Aparición de nuevas lesiones tumorales o incremento del tamaño de la lesión inicial de más del 20%.	Incremento en el tamaño del tumor inicial identificado por endoscopia superior y tomografía durante la neoadyuvancia.	nominal	cualitativa	Si/ no
Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la neoadyuvancia.	Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos.	Cantidad de semanas entre el diagnóstico de adenocarcinoma y el inicio del tratamiento con quimiorradioterapia.	continua	cuantitativa	1, 2, 3, 4, 5, 6...
Tiempo entre la finalización de la neoadyuvancia y la fecha de cirugía	Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos.	Cantidad de semanas que transcurren del último ciclo de quimiorradioterapia neoadyuvante y la fecha de cirugía.	continua	cuantitativa	1, 2, 3, 4, 5, 6...
Patologías de base	Otras comorbilidades del paciente	Otras comorbilidades del paciente descritas en la historia clínica en el expediente.	Nominal	Cualitativa	Coomorbidos registrados en el expediente.
Transfusiones durante la neoadyuvancia	La necesidad de hemotransfusión de concentrados globulares.	Las hemotransfusiones registradas durante la neoadyuvancia.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Si / No

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis estadístico de las características generales de los pacientes, de las características descriptivas, mediante el cálculo de frecuencias simples para las variables de tipo cualitativo y medidas de tendencia central (media, mediana, frecuencia, desviación estándar) para las variables cuantitativas se realizará la prueba de *t* student cuando corresponda. Como medidas de asociación de las variables independientes que influyan sobre las variables dependientes, se estimará con la curva de distribución X^2 de Pearson intervalos de confianza al 95%.

La información será capturada ocupando el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 20.

Criterios administrativos

En caso de cualquier modificación se informará al comité de ética.

- Reformas del protocolo: En caso de modificación de los criterios utilizados en este estudio se hará por escrito justificando las razones y las partes modificadas, las cuales deberán ser validadas por el comité de ética.
- Hoja de captura de datos: Deberá de contener el nombre y la afiliación de los pacientes, número de registro del estudio, revisada y firmada por el investigador, contendrá la fecha de inicio y de terminación.
- Reporte final: Al realizar el análisis estadístico de los datos, se hará el reporte general según el equipo de investigación.
- Retención de registros: Las hojas de captura de datos se mantendrán disponibles por al menos 2 años, así como los registros y datos evaluados.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio retrospectivo los datos serán obtenidos de una base de datos y de ahí a los expedientes, se cuidará la confidencialidad y privacidad de los sujetos de estudio.

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

No se amerita consentimiento informado para la investigación debido a que es un estudio de carácter retrospectivo mediante revisión de expedientes, las pacientes cuentan con un consentimiento informado preoperatorio donde autorizan el procedimiento quirúrgico con intención terapéutica, por lo cual no será solicitado ni anexado en este protocolo.

XII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

a. Humanos

Investigador así como asesor.

Tesista: Dr. José Manuel Castillo Oseguera.

Actividad asignada: Realización de protocolo, realizará directamente la revisión de los expedientes, recolección captura y análisis de datos, redacción del informe final.

Investigador Experto: Dra. Alejandra Mantilla Morales y Dr. Domingo González Rodríguez.

Actividad asignada: Supervisión, corrección de datos, análisis de datos y correcciones del informe final.

b. Financieros

No se requieren ya que se cuentan con todos los insumos necesarios dentro del departamento y los gastos extras serán subsanados por el investigador.

c. Físicos

Expedientes clínicos, radiológico y patológico, base de datos obtenida de las libretas de cirugía del servicio de tumores digestivos, sarcomas y primario no conocido.

d. Factibilidad

Se trata de un estudio descriptivo en el cual se tiene acceso a los expedientes del archivo clínico para la recopilación de información necesaria para el llenado de las hojas de recolección de datos previamente diseñadas, por lo que este estudio es factible.

XIII. RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en el departamento de cirugía oncológica del CMN siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, en el periodo comprendido enero 2013 a abril 2018, los datos recabados se obtuvieron de (archivos de patología, libreta de programación de cirugía, expedientes clínicos), un total de 45 pacientes fueron analizados con el diagnóstico de adenocarcinoma de esófago y de la unión esófago gástrica Siewert 1 y 2 y todos se incluyeron en el estudio.

De los 45 pacientes analizados la edad media fue de 58 años, con un rango de 36 a 78 años, un 11.1% corresponde a mujeres, siendo en mayor proporción el sexo masculino, el 73.3% se asociaron a tabaquismo así como un 68.9% a alcoholismo, en cuanto a la localización del tumor el 6.6% corresponde al esófago tercio medio, un 37.7% al tercio inferior del esófago, 37.7% a siewert 1 y el 15.5% a siewert 2, en cuanto al grado histológico; 2.2% correspondió a bien diferenciado y un 48.8% a moderadamente diferenciado, ocupando la misma proporción que al poco diferenciado, en cuanto a la etapa clínica; un 4.4% corresponden a la etapa II, 91.1% a la etapa III y 4.4% a la etapa IV.

Tabla 1. Características clínico-patológicas.

	Media	Rango			
Edad	58	36-78			
	F	M			
Sexo	11.1%	88.9%			
	Positivo	Negativo			
Tabaquismo	73.3%	26.7%			
	Positivo	Negativo			
Alcoholismo	68.9%	31.1%			
	Superior	Medio	Inferior	Siewert 1	Siewert 2
Localización	0%	6.6% (3)	37.7% (17)	37.7% (17)	17.7% (8)

	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado		
Grado histológico	2.2% (1)	48.8% (22)	48.8% (22)		
	Etapa II T1-t2, n0-n1, m0	Etapa III T2-t3-t4a, n1,m0	Etapa IV T1-t4b, n2- n3, m0		
Etapa clínica al diagnóstico	4.4% (2)	91.1% (41)	4.4% (2)		

Fuente: Departamento de Cirugía Oncológica del CMN Siglo XXI IMSS, CDMX.

El tiempo promedio entre el diagnóstico y el envío al servicio de oncología es de 1,4 meses (+/- 0,86), el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento fue de 3,2 meses (+/- 1,66), y por último, el tiempo entre el término de la neoadyuvancia y la cirugía fue de 16 semanas (+/- 6,86).

Tabla 2. Tipos de tratamiento (Quimioterapia-radioterapia).

Tipo de tratamiento	Numero de pacientes (%)	
Quimioterapia		
Antraciclina+ platinos	19	(42.5)
Capecitabine	8	(17.7)
Taxanos – platinos	18	(40.0)
Radioterapia		
50 a 54 Gy	25	(55.5)
35 a 45 Gy	20	(40)

Fuente: Departamento de Cirugía Oncológica del CMN Siglo XXI IMSS, CDMX.

De los 45 pacientes incluidos en el estudio se realizó cirugía en 44 pacientes, 1 paciente se manejó como enfermedad estable y se dio seguimiento mediante estudios de imagen (tomografía contrastada y endoscopia superior en las cuales a 1 año de seguimiento no se demostró progresión de la enfermedad). el grado de respuesta patológica se describe en base a los criterios de Ryan modificados, (grado 0, 1, 2 y 3).

Obteniendo los siguientes resultados: completa (grado 0): 22.2%, casi completa (grado 1): 17.7%, parcial (grado 2): 31.1%, sin respuesta (grado 3): 4.4%, progresión de la enfermedad (grado 3): 22.2%.

En relación con el tamaño tumoral (T) al inicio del diagnóstico y posterior a la neoadyuvancia 27 pacientes tuvieron una etapa menor, posterior a la neoadyuvancia, 6 pacientes presentaron el mismo tamaño tumoral y 12 pacientes tuvieron un tamaño tumoral mayor.

En cuanto al tamaño tumoral previo a la neoadyuvancia (cT) y posterior a esta (ypT) tenemos los siguientes resultados cT4: 3 pacientes, de los cuales solo 1 presento un t menor y 2 tuvieron progresión de la enfermedad, cT3: 39 pacientes de los cuales 24 pacientes tuvieron un tamaño tumoral menor corroborado mediante el estudio histopatológico, 4 pacientes se mantuvieron con el mismo tamaño tumoral y los 11 pacientes restantes presentaron un tamaño tumoral mayor, cT2: 3 pacientes y posterior a la neoadyuvancia 2 tuvieron un tamaño tumoral menor, incluso 1 de ellos con respuesta patológica completa y el otro paciente se mantuvo con el mismo tamaño tumoral.

Tabla 3. Respuesta Patológica.

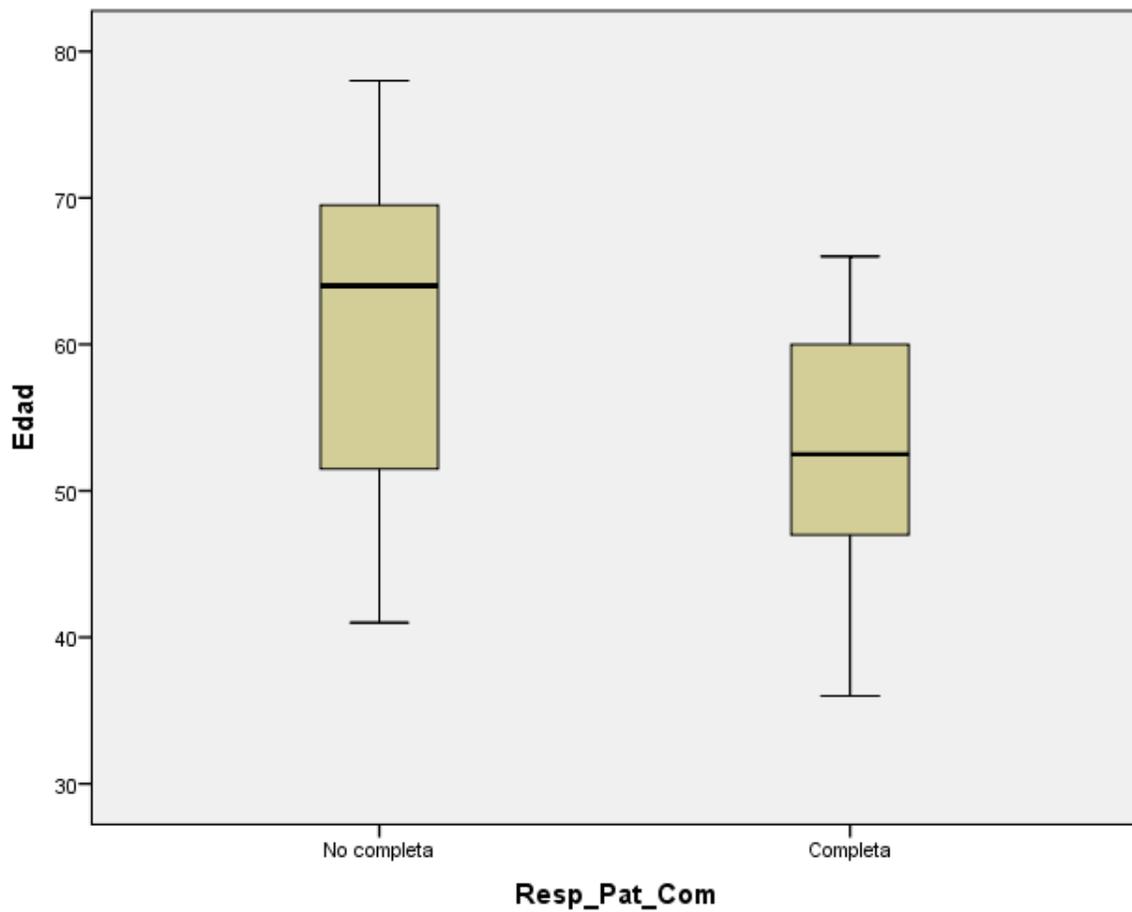
Grado de respuesta patológica completa.	% de pacientes
Completa	22.2% (10)
Casi completa	17.7% (8)
parcial	31.1% (14)
Sin respuesta	4.4% (2)
Progresión de la enfermedad	22.2% (10)
Enfermedad estable	2.2% (1)

Fuente: Departamento de Cirugía Oncológica del CMN Siglo XXI IMSS, CDMX.

Tabla 4. Comparación estadística entre grupos por edad y semanas desde termino de neoadyuvancia hasta cirugía vs respuesta patológica.

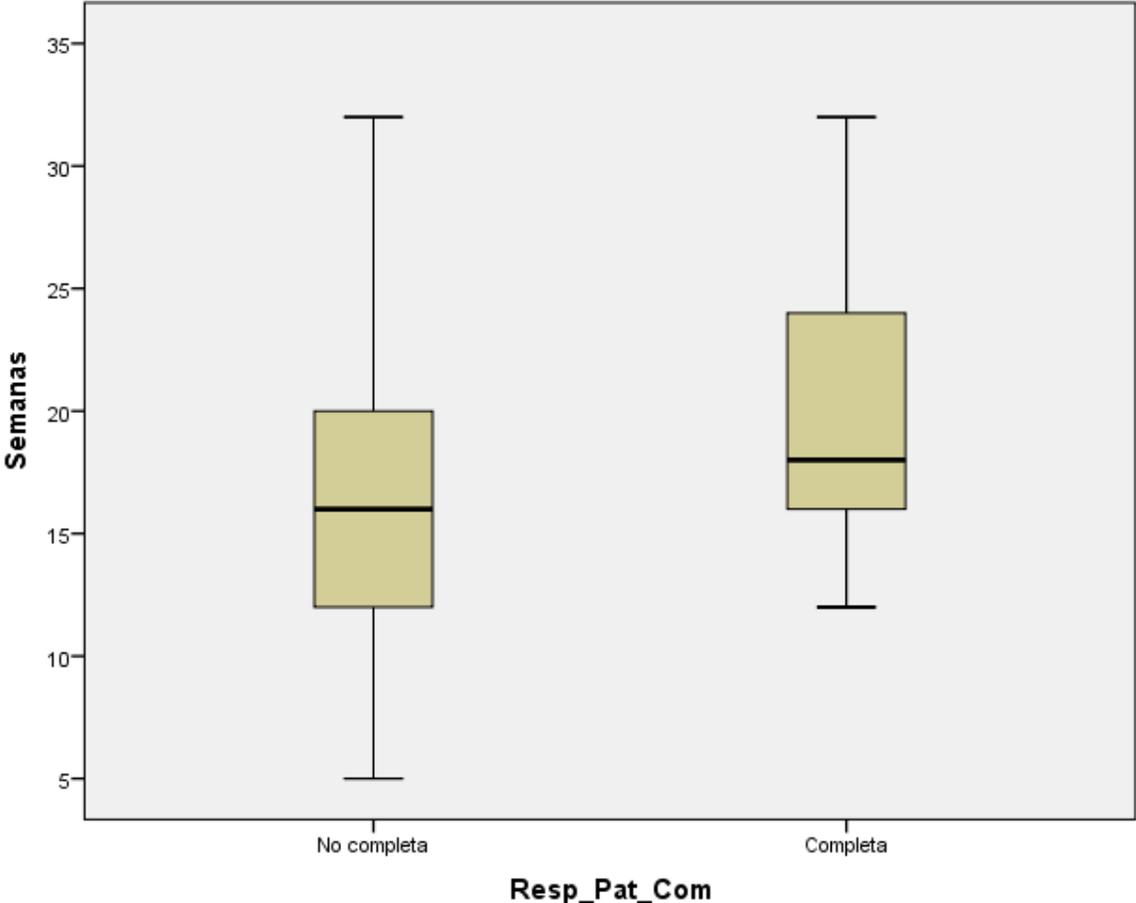
	Tipo de respuesta		Valor de p
	Completa	No completa	
Edad*	52.5 (44.25-61)	64 (51-70)	0.028
Semanas Neoad-Qx**	18 (16-26)	16 (12-20)	0.028
*Edad en años. Mediana (rango intercuartil). Estadístico de prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes			
**Semanas desde termino de neoadyuvancia hasta cirugía. Mediana (rango intercuartil). Estadístico de prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.			

Grafica 1: Edad vs respuesta patológica completa.



Se contrastó la variable edad con la respuesta patológica completa, sin obtener una significancia estadística, sin embargo, existe una tendencia en cuanto a la edad, los pacientes jóvenes tienden a presentar porcentaje mas alto de respuesta patológica completa en comparación con los de pacientes de edad mayor a 60 años.

Grafica 2: Semanas entre el termino de la neoadyuvancia y respuesta patológica completa.



Así mismo en las semanas del termino de la neoadyuvancia y cirugía vs respuesta patológica completa tenemos la tendencia que los pacientes que se operan después de las 16 semanas tienden a presentar mayor porcentaje de respuesta patológica completa.

Tabla 5. Distribución de tipo de quimioterapia neoadyuvante, RT, Grado Histológico y etapa clínica vs respuesta patológica completa.

Característica	Respuesta completa	Respuesta no completa	P
Tipo de quimio			
Platino-Antrac	5	14	0.763 (X^2)
Capacitabine	2	6	
Platino Taxanos	3	15	
Radioterapia			
50 Gy	7	18	0.385 (X^2)
45 Gy	3	17	
Grado histologico			
G1	1	0	0.92 (X^2)
G2	3	19	
G3	6	16	
Estapa clinica al diagnostico			
Temprana	0	2	0.480 (X^2)
EC I-II			
Intermedia	9	32	
EC III			
Avanzada	1	1	
EC IV			

Se contrastó la variable tipo de quimioterapia con respuesta patológica completa mediante una prueba de chi² de tendencia, obteniendo un resultado de $X^2=0.541$,

$p=0.763$, por lo que se infiere que no hay diferencia entre el tipo de quimioterapia para alcanzar una respuesta patológica completa.

Se contrastó la variable dosis de radioterapia con la respuesta patológica completa a través de la prueba X^2 y se calculó un Odd ratio con intervalo de confianza. El resultado de $X^2=0.753$, $p=0.385$, OR 0.514 (IC 95% 0.113-2.342). De lo anterior se desprende que los sujetos que recibieron la dosis mas alta de radioterapia tuvieron una tendencia a presentar respuesta patológica completa, sin embargo, sin alcanzar significancia estadística.

Se realizó un contraste entre la variable grado histológico con respuesta patológica completa mediante la prueba X^2 de tendencia. El valor de $X^2=4.763$, $p=0.92$. Por lo que no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Se realizo así mismo la comparación de la etapa clínica al diagnóstico en comparación con la respuesta patológica completa obteniendo una X^2 de 1.46 con una P: 0.480 sin demostrar una significancia estadista el estadio al diagnostico con la respuesta patológica completa.

XIV. DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito en la literatura el cáncer de esófago es mas frecuente en el sexo masculino, en nuestro estudio 89.9% corresponden al sexo masculino vs 11.1% al sexo femenino, la edad de presentación es en la 7séptima década de la vida, en este estudio la media de edad correspondió a los 58 años, presentándose a mas temprana edad en relación con la literatura descrita. como factores de riesgo asociados tenemos al tabaquismo y la enfermedad por reflujo gastroesofágico descritos en estudios previos. De los casos analizados el tabaquismo estuvo presente en un 73.3% de los casos y a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en un 40%. En cuanto a localización el adenocarcinoma es mas común en el tercio inferior hasta en un 60% descrito en la literatura al igual que en nuestro estudio, en relación a la respuesta patológica completa los meta-análisis han demostrado hasta un 21%, en nuestro estudio se corrobora los mismo obteniendo una respuesta patológica completa en un 22.2%, sin embargo sumando a todos los paciente con respuesta patológica completa, casi completa y respuesta parcial nos da un total de 71% lo que traduce que el empleo de quimioradioterapia preoperatorio en etapas avanzadas proporciona un adecuado control de la enfermedad, similar a lo reportado en la literatura.

En cuanto a los factores asociados a la respuesta patológica completa están bien descritos en la literatura la utilización de terapia multimodal (quimioradioterapia) algunos esquemas descritos son (paclitaxel, carboplatino y 41.4 Gy / 23 fracciones) que dieron como resultado una tasa de respuesta patológica completa del 29% en el estudio cross, en nuestro estudio 18 pacientes fueron sometidos a dicho esquema donde solo el 16.6% de estos obtuvieron respuesta patológica completa, en nuestro estudio también concuerda que a dosis mas alta de Rt se alcanza una tasa mas alta de RpC en relación a los que recibieron dosis menores de 35-45Gy. Aunque en el estudio no es estadísticamente significativo posiblemente por el numero de pacientes analizados. Otros factores descritos en nuestro estudio son la edad donde se observó que los pacientes menores de 60 años presentan una tendencia mayor a presentar respuesta patológica completa vs los mayores de 60 años.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan.iarc.fr [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2012; [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cáncer statistics, 2016. CA Cáncer J Clin 2016; 66:7–30.
3. Hur C, Miller M, Kong CY, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. Cancer 2013;119:1149–1158.
4. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:1141–1146.
5. Walsh TN. Oesophageal cáncer: Who needs neoadjuvant therapy? Lancet Oncol 2011 Jun; 12(7):615-6.
6. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, et al.: Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. Gut 32 (1): 16-20, 1991.
7. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, et al.: Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. Hepatogastroenterology 37 (4): 376-81, 1990.

8. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al.: Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 53 (7): 751-7, 2001.
9. Bonavina L, Incarbone R, Lattuada E, et al.: Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 65 (3): 171-4, 1997.
10. Luketich JD, Schauer P, Landreneau R, et al.: Minimally invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114 (5): 817-21; discussion 821-3, 1997.
11. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, et al.: CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 71 (4): 1073-9, 2001.
12. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al.: Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 18 (18): 3202-10, 2000.
13. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al.: The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133 (3): 738-45, 2007.
14. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1. *J Natl Cancer Inst* 2015;13:194–227.
15. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005;23:4330–4337.

16. Gabriel E, Attwood K, Du W, et al. Association between clinically staged node-negative esophageal adenocarcinoma and overall survival benefit from neoadjuvant chemoradiation. *JAMA Surg* 2016;151: 234–245.
17. 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).
18. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011).
19. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521–1530.
20. Chirieac LR, Swisher SG, Correa AM, et al. Signet-ring cell or mucinous histology after preoperative chemoradiation and survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:2229–2236.
21. Hornick JL, Farraye FA, Odze RD. Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barrett's-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:28–35.
22. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;106:1017–1025.
- 72 Wang KL, Yang Q, Cleary KR, et al. The significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;107: 1467–1474.

23. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347–1355.
24. Karamitopoulou E, Thies S, Zlobec I, et al. Assessment of tumor regression of esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy: comparison of 2 commonly used scoring approaches. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1551–1556.
25. Hermann RM, Horstmann O, Haller F, et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Dis Esophagus* 2006;19:329–334.
26. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Histological regression of squamous esophageal carcinoma assessed by percentage of residual viable cells after neoadjuvant chemoradiation is an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2010;17: 2184–2192.
27. Agoston AT, Zheng Y, Bueno R, et al. Predictors of disease recurrence and survival in esophageal adenocarcinomas with complete response to neoadjuvant therapy. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1085–1092.
28. Claire L. Donohoe, John V. Reynolds Department of Surgery, St. James's Hospital and Trinity College Dublin, Ireland. Neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal and junctional cancer: the evidence-base, current key questions and clinical trials.
29. P. S. Venkat, R. Shridhar, A. O. Naghavi, S. E. Hoffe, K. Almhanna, J. M. Pimiento, J.-P. Fontaine, Y. Abuodeh, K. L. Meredith, J. M. Frakes. Dose escalated neoadjuvant chemoradiotherapy with dose-painting intensity-modulated radiation therapy and improved pathologic complete response in locally advanced esophageal cancer.

XVI. ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato. Se ayudará con el uso de identificadores que solo conocerán los investigadores.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de recolección de datos													
Nombre										Edad			
NSS											Genero	M	F
Año de nacimiento: dd/mm/aaaa							Numero de paciente						
Fecha de referencia:							Fecha del diagnostico:						
QT Neoadyuvante: si/no				SI	NO		RT neoadyuvante : SI/No			SI	NO		
Esquema de QT neoadyuvante (dosis y ciclos)							Esquema de RT neoadyuvante (Gy totales y número de Fracciones):						
Intervalo de tiempo entre el diagnostico e inicio de la neoadyuvancia:				Días:			<30 días:			>30 días:			
Tiempo entre termino de Neoadyuvancia y cirugía				Días:			< 30 días:			>30 días:			
Fecha de primera cirugía:							Diagnostico preoperatorio:						
							Diagnostico postoperatorio:						
Localización del tumor primario				Tercio superior			Tercio Medio			Tercio Inferior			
				Unión esofagogastrica:			Siewert 1			Siewert 2			
Tipo Histológico y subtipo:							Grado Histológico:						
T	N	M	EC			ECOG:							
IMC:							Albumina preoperatoria:						
Riesgo quirúrgico (VPO):							Coomorbilidades:						

Hoja de recolección de datos

Nombre						Edad		
Tipo de Cirugía esofágica , (Orringer, Ivor Lewis, McKeown Akiyama, otro).			Tipo de reconstrucción esofágica (estomago, colon, otro):					
Márgenes quirúrgicos:		Positivo.						
		Negativo.						
Respuesta a la neoadyuvancia:		Grado I	Grado II	Grado III				
Numero de ganglios resecados:								
Ganglios positivos:								
Paciente vivo (Si/No):		SI	NO	Tiempo de sobrevida (Meses tras la cirugía):				