



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**ANÀLISI DE L'EFECTIVITAT, SUPERVIVÈNCIA, TOXICITAT I  
PATRONS DE RECAIGUDA DE LES NEOPLÀSIES D'ESÒFAG  
TRACTADES AMB RADIOTERÀPIA PREOPERATÒRIA O  
RADICAL, ASSOCIADA O NO A QUIMIOTERÀPIA, AL SERVEI  
D'ONCOLOGIA RADIOTERÀPICA DE L'ICO BADALONA**

**Tesi Doctoral**

**Autora: Mònica Caro Gallarín**

**Badalona, 2020**



Universitat Autònoma  
de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**ANÀLISI DE L'EFECTIVITAT, SUPERVIVÈNCIA, TOXICITAT I  
PATRONS DE RECAIGUDA DE LES NEOPLÀSIES D'ESÒFAG  
TRACTADES AMB RADIOTERÀPIA PREOPERATÒRIA O  
RADICAL, ASSOCIADA O NO A QUIMIOTERÀPIA, AL SERVEI  
D'ONCOLOGIA RADIOTERÀPICA DE L'ICO BADALONA**

Tesi doctoral presentada per Mònica Caro Gallarín per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Doctoranda

Director

Tutor

Mònica Caro Gallarín

Antonio Arellano Tolivar

Josep M. Ribera Santasusana

Badalona, 2020



El **Dr. Antonio Arellano Tolivar**, Doctor en Medicina i Consultor Sènior del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'ICO Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i el **Dr. Josep Maria Ribera Santasusana**, Professor Titular d'Hematologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

**CERTIFIQUEN:**

Que Mònica Caro Gallarín, llicenciada en Medicina per la Universitat de Barcelona i especialista en Oncologia Radioteràpica, ha realitzat, sota la direcció dels sotasignats, el treball d'investigació corresponent a la tesi doctoral titulada:

**ANÀLISI DE L'EFECTIVITAT, SUPERVIVÈNCIA, TOXICITAT I PATRONS DE RECAIGUDA DE LES NEOPLÀSIES D'ESÒFAG TRACTADES AMB RADIOTERÀPIA PREOPERATÒRIA O RADICAL, ASSOCIADA O NO A QUIMIOTERÀPIA, AL SERVEI D'ONCOLOGIA RADIOTERÀPICA DE L'ICO BADALONA**

Revisat el present treball, estimem que correspon de manera fidel als resultats obtinguts i conformes amb la seva presentació per ser jutjat pel tribunal que sigui designat per a la seva lectura.

I perquè així consti, i als efectes pertinents, signen la present a Badalona, març de 2020.

Dr. Antonio Arellano Tolivar

Dr. Josep M. Ribera Santasusana



## **AGRAÏMENTS**

Als pacients, per dipositar en les nostres mans allò que val més de les seves vides, i als quals devem l'esperit constant de dedicació i millora.

A tots els meus companys del Servei d'Oncologia Radioteràpica i Física Mèdica, que han sabut escoltar-me en tot moment, compartir angoixes i donar-me ànims. Al Dr. Salvador Villà per ser impulsor de l'esperit investigador del nostre Servei i per la revisió constructiva d'aquest treball.

Al Dr. Josep Maria Ribera, que no va dubtar a donar-me el seu suport, acceptant ser el meu Tutor i oferint-me ajuda real i constant que ha millorat sens dubte la qualitat de la meva feina.

A l'Olga García Calduch, pel seu suport en l'anàlisi estadístic i per les hores dedicades a aquest treball.

A totes i cadascuna de les persones que participen en la Unitat Funcional de Tumors Esòfag-Gàstrics, que ha sabut créixer i madurar sota un esperit de treball en equip. A la Dra. Hierro per la seva revisió del capítol de factors genètics i moleculars. A les Dres. Garsot i Viciano, pels seus consells sobre la part quirúrgica. Al Dr. Font, líder incansable i gran company.

Al Dr. Francesc Salvà, del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró, per la seva ajuda en la recerca de dades de pacients del seu centre, i amb qui ha estat tan fàcil treballar malgrat la distància.

Al Dr. Ernest Luguera, radiofísic, company i amic. Perquè amb la seva ajuda tenaç i desinteressada l'anàlisi de molts pacients ha estat completa. Perquè la física és més clínica si ell l'explica. Perquè és la part més anònima de la cura dels nostres pacients.

Als meus amics, amb qui comparteixo tant des de fa tant de temps. Per tots els dies i nits de converses, secrets, plors i rialles. Per ser la família triada, per ser-hi sempre.

A la tota meva família, pel seu suport, amor i ajuda. A la Maria, per portar al món l'home de la meva vida. Al Guillem, per sentir-me cantar mentre li donava farinetes.

Al tiet del meu cor, perquè jo estava tan orgullosa d'ell com ell de mi.

Al meu cunyat, David Sánchez Vaqué, per la revisió ortogràfica i lexicogràfica, i perquè tot és millor des que ell va arribar.

A la meva germana, fonamental en la meua vida, perquè parlar amb ella és trobar-me i alleujar-me, perquè quan ella em parla estic salvada.

A la meua mare, que sempre ha sabut acompanyar-me i ajudar-me on jo no arribava, sense fer soroll, des de l'amor més immens i discret. Al meu pare, a qui tant he estimat i ja no hi és, i m'hagués agradat tant tenir...

Al Dr. Antonio Arellano, Director de la meua tesi i referent de la meua vida professional. Per la confiança que ha tingut en mi i m'ha sabut transmetre. Per la seva saviesa i clarividència. Per la seva honestat personal i professional. Perquè va ser ell qui aquella tarda em va dir per què i per qui ho havia de fer.

I és per ells. Per l'Agus, que és el millor que la vida ha posat al meu camí, i per la Marta i el Pau, el millor que hem fet junts. Ells són el meu tríode vital. Han entès les meves absències i m'han regalat el millor de cadascun quan estàvem junts. No han dubtat mai de mi, ni quan jo dubtava de si ho aconseguiria. Sense la seva ajuda, petons i abraçades, sense les converses, confidències i rialles al voltant de la taula, sense el seu amor incondicional... això no hagués estat possible i no tindria cap sentit. Espero saber retornar el temps robat. Os quiero con el alma.



## ACRÒNIMS

3DCRT	Radioteràpia conformada en 3 dimensions (de l'anglès tridimensional conformal radiotherapy)
5-FU	5 fluorouracil
ADN	Àcid desoxiribonucleic
ARN	Àcid ribonucleic
ARNm	Àcid ribonucleic missatger
BED	Dosi biològica equivalent
CDDP	Cisplatí
CL	Control local
cm	Centímetres
CTV	Volum blanc clínic (de l'anglès clinical tumor volume)
CTVn	CTV en referència a l'afectació ganglionar
CTVt	CTV en referència al tumor primari
DVH	Histograma dosi-volum
EGFR	Receptor del factor de creixement epitelial (de l'anglès epidermal growth factor receptor)
<i>et al.</i>	I altres
EUS	Ultrasonografia endoscòpica
<sup>18</sup> F-FDG PET-TC	Tomografia per emissió de positrons amb <sup>18</sup> Fluorodeoxiglucosa
FBS	Fibrobroncoscòpia
FGS	Fibrogastroscòpia
GTV	Volum de tumor macroscòpic (de l'anglès gross tumor volume)
GTVn	GTV en referència a l'afectació ganglionar
GTVt	GTV en referència al tumor primari
GWAS	Estudis sobre associacions genòmiques (de l'anglès genome-wide association studies)
Gy	Gray (unitat de dosi de radioteràpia)

HR	Hazard ràtio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Interval de confiança
IK	Índex de Karnofsky
IMRT	Radioteràpia d'intensitat modulada (de l'anglès intensity modulated radiation therapy)
IQ	Intervenció quirúrgica
IPN	Infiltració perineural
IVL	Infiltració vasculolinfàtica
LMD	Dosi mitja pulmonar
M1	Metàstasi
MIE	Esofagectomia mínimament invasiva
N0	No afectació ganglionar
N+	Afectació ganglionar
OR	Odds ràtio
PAAF	Punció-aspiració amb agulla fina
PCR	Reacció en cadena de la polimerasa
PTV	Volum blanc de planificació (de l'anglès planned target volume)
QT	Quimioteràpia
QTNA	Quimioteràpia neoadjuvant
QTRT	Quimioradioteràpia
QTRT NA	Quimioradioteràpia neoadjuvant
R0	Absència patològica de tumor en els marges de la peça quirúrgica
R1	Presència patològica de tumor en els marges de la peça quirúrgica
RAMIE	Esofagectomia mínimament invasiva assistida per robot
RC	Resposta completa
RCc	Resposta completa clínica
RCp	Resposta completa patològica

RG	Recidiva ganglionar
RL	Recidiva local
RM	Ressonància magnètica
RPc	Resposta parcial clínica
RPP	Resposta parcial patològica
RT	Radioteràpia
SCE	Supervivència causa específica
SG	Supervivència global
SIB	<i>Boost</i> (dosi de reforç) integrat simultani
SLM	Supervivència lliure de metàstasis
SLP	Supervivència lliure de progressió
SLR locoregional	Supervivència lliure de recidiva locoregional
SNP	Polimorfismes d'únic nucleòtid (de l'anglès single nucleotide polymorphism)
SUV	Valor de consum estandarditzat (de l'anglès standardized uptake value)
TC	Tomografia computeritzada
TNM	Classificació dels tumors per la UICC i AJCC
UGE	Unió gastroesofàgica
VMAT	Radioteràpia d'arc modulada volumètricament (de l'anglès volumetric modulated arc therapy)
VP 16	Etopòsid
vs.	versus



# ÍNDEX

<b>RESUM</b> .....	<b>15</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>21</b>
1.1. ANATOMIA DE L'ESÒFAG.....	21
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	23
1.3. HISTOLOGIA I PATOGÈNESI.....	23
1.4. FACTORS DE RISC .....	26
1.4.1. Carcinoma escamós.....	26
1.4.2. Adenocarcinoma.....	26
1.4.3. Síndromes de predisposició familiar .....	27
1.5. FACTORS GENÈTICS I MOLECULARS .....	28
1.5.1. Associats al carcinoma escamós .....	28
1.5.2. Associats a l'adenocarcinoma .....	30
1.6. PRESENTACIÓ CLÍNICA .....	31
1.7. MÈTODES DIAGNÒSTICS INICIALS.....	32
1.8. CLASSIFICACIÓ TNM.....	34
1.9. PROVES DE VALORACIÓ DE RESPOSTA .....	35
1.10. TRACTAMENT QUIRÚRGIC DEL CÀNCER D'ESÒFAG .....	36
1.11. TRACTAMENT PREOPERATORI DEL CÀNCER D'ESÒFAG.....	38
1.11.1. RT preoperatòria .....	38
1.11.2. QT preoperatòria .....	39
1.11.3. QTRT preoperatòria.....	41
1.11.4. QT preoperatòria contra QTRT preoperatòria .....	46

1.12. TRACTAMENT NO QUIRÚRGIC DEL CÀNCER D'ESÒFAG .....	49
1.12.1. QTRT radical .....	49
1.12.2. QTRT preoperatòria vs. QTRT radical .....	52
1.13. DELIMITACIÓ DE VOLUMS DE TRACTAMENT AMB RT .....	54
1.13.1. Volums de tractament sobre el tumor primari.....	55
1.13.1.1. GTVt: Delimitació del tumor primari .....	55
1.13.1.2. CTVt: Delimitació del marge de seguretat sobre el tumor primari .....	55
1.13.2. Volums de tractament sobre els ganglis .....	57
1.13.2.1. GTVn: Delimitació dels ganglis afectats.....	57
1.13.2.2. CTVn: Delimitació de les àrees de risc ganglionar .....	57
1.14. TÈCNiques DE TRACTAMENT AMB RT.....	59
1.15. TOXICITAT ASSOCIADA A LA IRRADIACIÓ .....	63
1.16. FACTORS PRONÒSTICS .....	64
<b>2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS .....</b>	<b>69</b>
<b>3. MATERIAL I MÈTODES.....</b>	<b>73</b>
3.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA .....	73
3.2. PROCÉS DE RECOLLIDA DE DADES.....	73
3.3. ESTUDI DIAGNÒSTIC.....	74
3.4. TRACTAMENT ADMINISTRAT .....	74
3.5. ESTUDI DE LA SUPERVIVÈNCIA.....	76
3.6. ESTUDI DE LES RECIDIVES.....	77
3.7. ESTUDI DE LA TOXICITAT .....	77
3.8. MÈTODES ESTADÍSTICS.....	77
<b>4. RESULTATS .....</b>	<b>81</b>
4.1. CARACTERÍSTIQUES BASALS.....	81
4.2. PROVES DIAGNÒSTIQUES .....	83
4.3. TRACTAMENT ADMINISTRAT .....	85
4.4. TRACTAMENT DE SUPORT.....	88

4.5. TOXICITAT AGUDA ASSOCIADA AL TRACTAMENT DE QTRT .....	89
4.6. PROVES D'AVUACIÓ DE RESPOSTA .....	90
4.7. DADES RELACIONADES AMB LA IQ .....	90
4.8. SEGUIMENT .....	91
4.9. ANÀLISI DE LES RESPOSTES .....	91
4.9.1. Grup A .....	91
4.9.2. Grup B .....	92
4.10. ANÀLISI UNIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP A .....	93
4.10.1. Supervivència global (SG) .....	93
4.10.2. Supervivència causa específica (SCE) .....	97
4.10.3. Supervivència lliure de progressió (SLP) .....	100
4.10.4. Supervivència lliure de recidiva locoregional (SLR locoregional) ...	103
4.10.5. Supervivència lliure de metàstasis (SLM) .....	104
4.11. ANÀLISI MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP A .....	106
4.12. ANÀLISI UNIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP B .....	107
4.12.1. Supervivència global (SG) .....	107
4.12.2. Supervivència causa específica (SCE) .....	112
4.12.3. Supervivència lliure de progressió (SLP) .....	114
4.12.4. Supervivència lliure de recidiva locoregional (SLR locoregional) ...	117
4.12.5. Supervivència lliure de metàstasis (SLM) .....	118
4.13. ANÀLISI MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP B .....	120
4.14. ESTUDI DE LES RECIDIVES LOCALS .....	121
4.14.1. Grup A .....	121
4.14.2. Grup B .....	122
4.15. ESTUDI DE LES RECIDIVES GANGLIONARS .....	124
4.15.1. Grup A .....	124
4.15.2. Grup B .....	125
4.16. ESTUDI DE LA TOXICITAT CRÒNICA .....	127
4.16.1. Grup A .....	127

4.16.2. Grup B.....	128
<b>5. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>133</b>
5.1. GRUP A.....	137
5.2. GRUP B.....	143
5.3. ESTUDI DE LES RECIDIVES LOCALS (GRUP A I GRUP B).....	148
5.4. ESTUDI DE LES RECIDIVES GANGLIONARS (GRUP A I GRUP B).....	151
5.5. ESTUDI DE LA TOXICITAT (GRUP A I GRUP B).....	153
5.6. ESTUDI DELS PACIENTS ESTADI IV DEL GRUP B.....	154
<b>6. CONCLUSIONS.....</b>	<b>159</b>
<b>7. LIMITACIONS I FORTALESES.....</b>	<b>163</b>
<b>8. OPORTUNITAT EN EL CONTEXT ACTUAL I LÍNIES FUTURES.....</b>	<b>167</b>
<b>9. ANNEXES.....</b>	<b>171</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>175</b>



## RESUM

**Antecedents i objectius:** La cirurgia (IQ) és la base del tractament curatiu del càncer d'esòfag, però els darrers estudis mostren que el tractament preoperatori amb quimioradioteràpia (QTRT) millora la supervivència global (SG) respecte a IQ sola. La resposta patològica completa (RCp) s'associa a una millor SG. En els pacients (p) no operables, el tractament amb QTRT esdevé una alternativa curativa. En aquest context la dosi òptima de radioteràpia (RT) i els volums de tractament idonis són encara motiu de controvèrsia. L'objectiu principal d'aquest treball va ser avaluar la taxa de respostes patològiques (RCp) i clíniques (RCc) completes com a mesura de l'efectivitat del tractament i com a factor pronòstic associat a les diferents supervivències estudiades. Els objectius secundaris van ser l'anàlisi d'altres factors pronòstics coneguts en relació a la supervivència, la relació entre els marges de tractament i el tipus d'irradiació ganglionar amb les recidives locoregionals, i la relació de paràmetres relacionats amb la RT i la toxicitat associada al tractament.

**Material i mètodes:** Es van analitzar de forma retrospectiva 150 p amb diagnòstic de carcinoma escamós o adenocarcinoma d'esòfag, tractats amb intenció preoperatoria (grup A, n=67) o radical sense IQ (grup B, n=83), entre el 2007 i el 2017. Tretze p tenien estadis avançats i havien presentat RCc de les metàstasis (M1) després de QT. Per a l'avaluació de l'efectivitat del tractament es va registrar la taxa de RCp a la peça quirúrgica en el grup A i la taxa de RCc en les endoscòpies i proves d'imatge en el grup B. Es van analitzar els marges aplicats als volums de tractament i la localització de la recidiva local (RL) en referència a aquests, i el tipus d'irradiació ganglionar es va relacionar amb la recidiva ganglionar (RG). Es van estudiar les variables associades a toxicitat.

**Resultats:** Entre 2007 i 2017 es van tractar 150 p, el 89% dels quals eren homes. El 69% dels pacients presentaven carcinomes escamosos (64% grup A i el 73% grup B), el 31% eren adenocarcinomes (36% en el grup A i 27% en el grup B). En 59 p del grup A es va aconseguir resecció completa i en 20 p es va observar RCp (34%). Amb una mediana de seguiment de 24,3 mesos (m) (3,2-146,1 m) la mediana de la SG pels pacients del grup A va ser de 44,4 m (IC 95% 8,4-90 m); de 90,7 m (IC 95% 59,7-121,8 m) si assolien RCp i de 15,6 m (IC 95% 10,9-20,2 m) si no feien RCp al tractament (p=0,001). La RCp (HR 4,453 [IC 95% 1,77-11,20] p=0,02) i l'absència d'afectació ganglionar (HR 0,27 [IC 95% 0,05-0,81] p=0,023) es van associar positivament amb la

SG en el grup A. En 48 p del grup B es va observar RCc. Amb una mediana de seguiment de 13,78 m (0,2-130 m), la mediana de SG va ser de 16,7 m (IC 95% 12,8-20,6 m); de 37,3 m (IC 95% 21,5-53) si s'assolia RCc, de 9,9 m (IC 95% 3,6-17 m) en les respostes parcials, de 2,9 m (IC 95% 0-14,3 m) en cas d'estabilitat i de 1,9 m ([IC 95% 0-6,8) si no hi havia resposta al tractament ( $p < 0,001$ ). La RCc (HR 0,34 [IC 95% 0,13-0,87]  $p = 0,025$ ) i la reducció  $\geq 50\%$  SUVmax (HR 0,277 [IC 95% 0,096-0,796]  $p = 0,017$ ) es van associar positivament amb la SG en el grup B. La RL disminuïa un 81% per cada centímetre d'augment del marge superior CTV (volum blanc clínic) – PTV (volum blanc de planificació) (OR 0,194 [IC 95% 0,05-0,749]  $p = 0,017$ ) en el grup B. La irradiació electiva ganglionar (ENI) va ser l'única variable associada a un risc menor de RG ( $p = 0,017$ ) en el mateix grup. El risc de toxicitat pulmonar crònica es va associar a l'augment de dosi de RT (OR d'1,24 [IC 95% 1,06-1,46]  $p = 0,008$ ).

**Conclusions:** La supervivència dels pacients tractats amb QTRT ve determinada per l'efectivitat inicial del tractament. La RCp i la RCc van ser factors pronòstics independents associats a una millor supervivència als pacients del nostre estudi. L'amplitud dels marges no es va relacionar amb les recidives locals en els pacients tractats amb intenció preoperatòria, però en els pacients tractats amb QTRT radical sense cirurgia la disminució del marge superior es va relacionar a un augment del risc de recidiva local. La irradiació ganglionar electiva (ENI) es va associar a una reducció de les recidives ganglionars en els pacients tractats amb QTRT radical sense cirurgia. L'augment de dosi de RT es va associar a un augment del risc de la toxicitat pulmonar.

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Surgery (S) is the basis of curative treatment for esophageal cancer, but recent studies have shown that preoperative chemoradiotherapy (CTRT) treatment improves overall survival (OS) in comparison with surgery alone. Pathological complete response (pCR) is associated with better OS. For inoperable patients (p), CTRT treatment becomes a curative alternative. In this context, the optimal dose of radiotherapy (RT) and the appropriate target volumes are still controversial. The main purpose of this work was to evaluate the rate of pathological (pCR) and clinical (cCR) complete responses as a measure of treatment effectiveness and as a prognostic factor associated with the different survivals analyzed. The secondary goals were to analyze additional known prognostic factors regarding survival, the relationship between treatment margins or extent of prophylactic lymph node radiation coverages and locoregional relapses, and the relationship between RT and radiation-induced toxicity.

**Material and methods:** Between 2007 and 2017 one hundred and fifty p with a diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma were retrospectively analyzed. They were treated with either a preoperative intent (group A, n = 67) or a radical intent without surgery (group B, n = 83). To evaluate the effectiveness of treatment, the rate of pCR on the surgical specimen was recorded in group A and the rate of cCR on were reported after endoscopies and imaging tests in group B. Margins added to target volumes and site of local recurrence (LR) with reference to them were analyzed, and the extent of lymph node irradiation was related to the recurrence of lymph node (LNR). The variables associated with toxicity were studied.

**Results:** Of the 150 patients evaluated, 64% of group A and 73% of group B were squamous cell carcinoma, and 36% of group A and 27% of group B were adenocarcinomas. In 59 p of group A, complete resection was achieved, and in 20 p, pCR was observed (34%). With a median follow-up of 24.3 months (m) (3.2-146.1 m) the median OS for the patients in group A was 44.4 m (95% CI 8.4-90 m); 90.7 m (95% CI 59.7-121.8 m) if they reached pCR and 15.6 m (95% CI 10.9-20.2 m) if they did not (p = 0.001). pCR (HR 4.453 [95% CI 1.77-11.20] p = 0.02) and absence of lymph node involvement (HR 0.27 [95% CI 0.05-0.81] p = 0.023) were positively associated with OS in group A. cCR was observed in 48 p of group B. With a median follow-up of 13.78 m (0.2-130 m), the median OS was 16.7 m (95% CI 12.8-20.6 m); 37.3 m (95% CI 21.5-53) if cCR was achieved in comparison with partial response (9.9 m [95% CI 3.6-17 m]),

stability (2.9 m [CI 95% 0-14.3 m]) or non-response (1.9 m [95% CI 0-6.8]),  $p < 0.001$ . cCR (HR 0.34 [95% CI 0.13-0.87]  $p = 0.025$ ) and the reduction  $\geq 50\%$  SUVmax (HR 0.277 [95% CI 0.096-0.796]  $p = 0.017$ ) were positively associated with OS in group B. LR decreased by 81% for each centimeter of increasing in the CTV (clinical target volume) - PTV (planned target volume) upper margin (OR 0.194 [95% CI 0.05-0.749]  $p = 0.017$ ) in group B. Elective node irradiation (ENI) was the only variable associated with a lower LNR risk ( $p = 0.017$ ) in the same group. Risk of chronic lung toxicity was associated with increasing dose of RT (OR 1.24 (95% CI 1.06-1.46)  $p = 0.008$ ).

**Conclusions:** The survival of patients treated with CTRT is determined by the initial effectiveness of the treatment. pCR and cCR were independent prognostic factors associated with better survival in our series. The amplitude of the margins was not related to LR in preoperative patients, however, in patients treated with a radical intent without surgery, the reduction of the upper margin does correlate with an increased risk of LR. Elective node irradiation (ENI) was associated with a reduction in LNR in group B. Increased dose of RT was associated with an increased risk of chronic lung toxicity.

## **INTRODUCCIÓ**

---



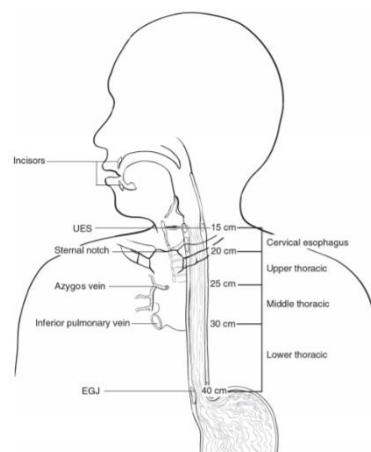
# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. ANATOMIA DE L'ESÒFAG

L'esòfag és una estructura tubular que s'inicia a la hipofaringe i discorre per darrere de la tràquea i el cor fins a sobrepassar el hiat esofàgic per arribar a l'estómac<sup>1</sup>.

De manera arbitrària es pot dividir en 4 regions anatòmiques (fig. 1):

- Cervical: Des de la vora inferior del cartílag cricoides fins a l'estret toràcic superior, localitzat a uns 15-20 cm de les incisives.
- Toràcic superior: Des de l'estret toràcic superior fins a la crossa de la vena àzig, situada a uns 20-25 cm de les incisives.
- Toràcic mitjà: Des de la vora inferior de la crossa de la vena àzig fins a la vora inferior de les venes pulmonars, a uns 25-30 cm de les incisives.
- Toràcic inferior i abdominal: Des de la vora inferior de les venes pulmonars fins a l'estómac. Inclou la UGE i se situa a 30-40 cm de les incisives.



**Fig. 1** Localització anatòmica dels tumors esofàgics. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag 2009 (1)

La localització del tumor vindrà definida per la situació de l'extrem superior de la neoplàsia, mesurada la distància des de les incisives fins al límit proximal del tumor.

La inclusió anatòmica de la UGE com a part de l'esòfag abdominal és objecte de controvèrsia, sobretot des del punt de vista del possible abordatge terapèutic, ja que no hi ha consens sobre si els tumors que apareixen en aquesta localització han de ser tractats com a tumors de l'esòfag abdominal o com a tumors de l'estómac proximal.

Si considerem la UGE com una estructura anatòmica diferenciada, ens hem de referir a la classificació de Siewert<sup>2</sup>, en la qual es distingeixen 3 zones diferents en funció de l'àrea on se sospita l'origen del tumor:

- Siewert I: Localitzat a l'esòfag inferior amb extensió a la UGE (1-5 cm proximal a UGE).

- Siewert II: Localitzat pròpiament a la UGE o càrdies (1 cm proximal o 2 cm distal a UGE).
- Siewert III: Localitzat a la zona subcardial, amb infiltració retrògrada de la UGE amb o sense afectació de l'esòfag distal (2-5 cm distal a UGE).

La paret de l'esòfag té 3 capes:

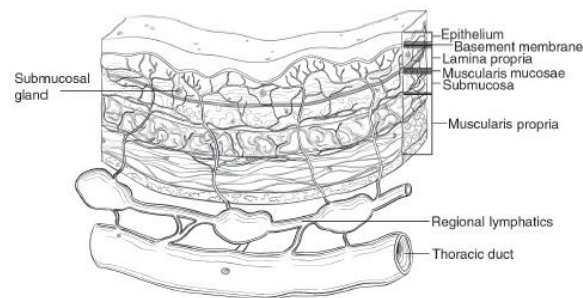
- Mucosa, a la vegada dividida en
  - o Epiteli (m1)
  - o Làmina pròpia (m2)
  - o Muscular mucosa (m3)

I separada per la membrana basal de la

- Submucosa, en la qual es poden diferenciar
  - o Terç intern (sm1)
  - o Terç mig (sm2)
  - o Terç extern (sm3)
- Muscular pròpia

L'esòfag no té serosa i el teixit connectiu periesofàgic (o adventícia) contacta directament amb la muscular pròpia.

El drenatge limfàtic regional de l'esòfag arriba des dels ganglis periesofàgics cervicals fins als ganglis del tronc celíac, i encara que la xarxa limfàtica principal es concentra a nivell de la submucosa, hi ha vasos limfàtics a la làmina pròpia (responsables de l'afectació ganglionar en tumors superficials). Els plexes limfàtics discorren longitudinalment pel gruix de la paret esofàgica, fet que explica l'aparició de metàstasis ganglionars distants a la localització del tumor primari esofàgic, en ocasions en absència d'afectació ganglionar peritumoral, fins i tot en tumors superficials (fig. 2).



**Fig. 2** Drenatge limfàtic a través de la paret esofàgica. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag 2009 <sup>1</sup>



## 1.2. EPIDEMIOLOGIA

Al nostre medi, el càncer és la segona causa de mortalitat en la població general després de les malalties de l'aparell circulatori i la primera causa de mort en els homes des de l'any 2000<sup>3</sup>.

La incidència del càncer d'esòfag varia molt segons l'àrea geogràfica. A Europa les zones de més freqüència són Rússia, França, Regne Unit i Irlanda.

Segons les dades del Globocan publicades el 2018, el càncer d'esòfag se situa en setena posició en incidència de càncer en els homes, però puja a la sisena si es considera la causa de mort per càncer entre ells. I en les dones, malgrat no ésser dels 10 tipus de tumors més incidents, és la novena causa de mort per càncer<sup>4</sup>.

A Espanya la incidència es troba al voltant de 8/100.000 homes i 1/100.000 dones<sup>5</sup>, lleugerament superior a la incidència global europea (5/100.000), però netament inferior a l'observada en àrees d'alta incidència (Àsia i Àfrica) que superen els 100 casos /100.000 habitants, essent en alguns països d'aquesta la primera causa de mort per càncer.

Segons publicacions d'incidència de càncer a Catalunya<sup>6</sup> l'any 2005 es van diagnosticar 297 casos nous de càncer d'esòfag en homes i 39 en dones, essent la taxa bruta d'incidència similar a les publicades a la resta de l'estat (8,7/100.000 en homes i 1,1/100.000 en dones). Les projeccions de les incidències per al període 2005-2019 es van basar en les tendències temporals de les taxes d'incidència observades durant el període 1985-2004, amb la qual cosa s'obté una estimació de la taxa bruta d'incidència del càncer d'esòfag del 8,5/100.000 habitants en els homes i de 1,1/100.000 habitants en les dones.

Tant els carcinomes escamosos com els adenocarcinomes apareixen sobretot entre la sisena i la setena dècada de la vida. Malgrat que la proporció varia molt entre diferents àrees geogràfiques, és de 3 a 8 vegades més freqüent en homes que en dones, segons es tracti de carcinomes escamosos o adenocarcinomes respectivament<sup>7</sup>.

## 1.3. HISTOLOGIA I PATOGÈNESI

El tipus histològic més freqüent de les neoplàsies d'esòfag és en primer lloc el carcinoma de cèl·lules escamoses (o carcinoma escamós) i seguidament l'adenocarcinoma. Els sarcomes i els carcinomes de cèl·lula petita d'esòfag representen només entre l'1 i el

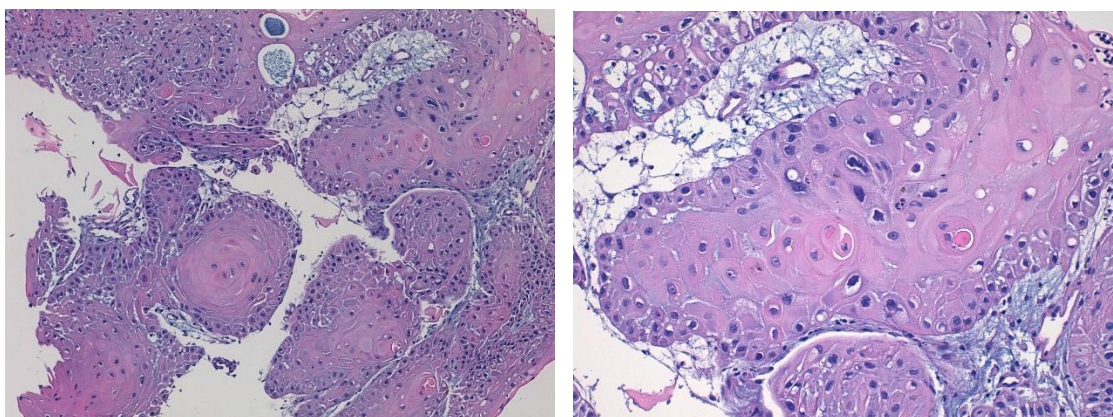
2% de les histologies, i encara són menys freqüents els melanomes, leiomiomes, tumors carcinoïdes i limfomes<sup>8</sup>.

De manera global el carcinoma escamós representa el 80% de les neoplàsies malignes de l'esòfag<sup>9</sup>, i la incidència més elevada s'aprecia als països asiàtics (el subtipus escamós és entre 20 i 30 vegades més freqüent a la Xina que als Estats Units)<sup>10</sup>. En els darrers anys s'està observant un augment en la incidència de l'adenocarcinoma, sobretot en països com els EUA, Austràlia i nord d'Europa<sup>7</sup>.

Encara que la patogènesi del càncer d'esòfag no és completament coneguda, sembla que factors d'actuació directa sobre la mucosa esofàgica com el tabac o el reflux gastroesofàgic (RGE) podrien provocar danys en forma d'inflamació i augment del recanvi cel·lular que iniciessin el procés carcinogenètic<sup>11</sup>.

Els carcinomes escamosos de l'esòfag poden aparèixer a qualsevol part de l'esòfag i estan relacionats amb canvis inflamatoris patits per l'epiteli per agents carcinògens que actuen directament sobre la mucosa de l'esòfag. Aquests canvis inflamatoris crònics poden progressar a displàsia i finalment transformar-se en neoplàsia.

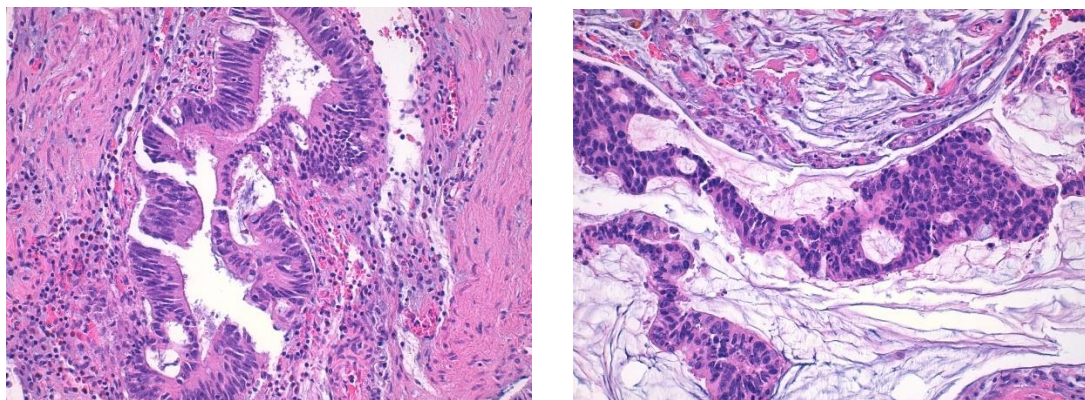
En una fase inicial<sup>12</sup>, l'epiteli escamós de l'esòfag pot patir canvis de displàsia, tractant-se d'una lesió amb canvis citològics caracteritzats per nuclis grans, hiperromàtics i amb augment del nombre de mitosis. Així mateix apareixen canvis en l'arquitectura cel·lular característics de la displàsia que poden anar des de displàsia de baix grau (quan s'afecta menys de la meitat de l'epiteli) fins a carcinoma *in situ* (quan tot el gruix de l'epiteli presenta els canvis anteriors) i carcinoma escamós infiltrant (definit per la invasió més enllà de la làmina pròpia per part de les cèl·lules neoplàsiques).



**Fig. 3** Carcinoma escamós queratinitzant d'esòfag. Imatge de 10x (esquerra) d'epiteli escamós amb marcada atípia citològica, pleomorfisme, cèl·lules disqueratòsiques i formació incipient de perles còrnies. Imatge de 20x (dreta) que, a major augment, mostra atípia citològica franca de la lesió, amb formació de ponts intercel·lulars i cèl·lules disqueratòsiques. Cortesia de la Dra. R. López Martos, Servei d'Anatomia Patològica, HUGTIP.

Els adenocarcinomes d'esòfag, amb tendència a aparèixer a l'esòfag distal, probablement estan provocats per presència de reflux gastroesofàgic (RGE). En un estudi suec de casos i controls es va trobar associació entre el RGE simptomàtic i el risc de desenvolupar un adenocarcinoma d'esòfag, que no s'observava en el subtipus escamós<sup>13</sup>.

La mucosa escamosa esofàgica no està preparada per rebre els efectes dels àcids gàstrics i l'epiteli pateix una transformació metaplàstica columnar reactiva. Aquest epitelí metaplàstic es coneix com esòfag de Barrett. L'esòfag de Barrett es defineix per la substitució de l'epiteli escamós normal de l'esòfag per una metaplàsia columnar o glandular del terç distal de l'esòfag amb predisposició a progressar a displàsia (caracteritzada per canvis en l'arquitectura cel·lular i presència de nuclis hiper cromàtics) i transformar-se en un adenocarcinoma<sup>14</sup>.



**Fig. 4** Adenocarcinoma d'esòfag. Imatge de 10x (esquerra): glàndula tumoral amb pseudoestratificació nuclear, pleomorfisme i atípia citològica, immersa en un estroma desmoplàstic. Imatge de 20x (dreta): proliferació glandular amb marcada atípia citològica i figures de mitosis immerses en un material mixoide, d'aspecte mucoid. *Cortesia de la Dra. R. López Martos, Servei d'Anatomia Patològica, HUGTiP.*

El diagnòstic de l'esòfag de Barrett inclou una avaluació endoscòpica (aparició de mucosa color salmó  $\geq 1$  cm proximal a la unió gastroesofàgica) i microscòpica (amb presència de metaplàsia intestinal a la biòpsia practicada)<sup>15</sup>. L'extensió longitudinal de la lesió endoscòpica de l'esòfag de Barrett està directament relacionada amb el risc de presència de metaplàsia intestinal a la biòpsia de la lesió, que arriba a ser del 100% quan el segment esofàgic afectat és  $\geq 5$  cm<sup>16</sup>.

Tanmateix, el 80-90% dels casos diagnosticats d'adenocarcinoma d'esòfag ho són en pacients sense evidència d'esòfag de Barrett<sup>17</sup> considerant així mateix la dificultat per establir quina proporció de pacients amb clínica de RGE tindran associat un esòfag de Barrett<sup>18</sup>.

## **1.4. FACTORS DE RISC**

### **1.4.1. CARCINOMA ESCAMÓS**

El tabac i l'alcohol, sobretot en el seu ús combinat, són els factors de risc més importants del carcinoma escamós d'esòfag i contribueixen en el seu desenvolupament en més del 90% dels casos diagnosticats<sup>8</sup>.

El nombre de cigarretes i el temps d'exposició estan directament relacionats amb l'increment del risc. Una metanàlisi publicada a 2017 per Wang *et al.* apunta que el risc de desenvolupar un carcinoma escamós d'esòfag és 5 vegades superior en persones fumadores, i que l'abandonament de l'hàbit tabàquic redueix un 66% el risc de patir-ho després de 20 anys sense fumar<sup>19</sup>.

Segons alguns treballs, el carcinoma escamós d'esòfag s'ha vist associat fins en un 12% de casos amb carcinomes escamosos de l'esfera otorrinolaringològica<sup>20</sup>, probablement per compartir factors de risc tan rellevants com el consum d'alcohol i tabac.

El nivell socio-econòmic baix s'ha descrit també com un factor de risc, fins i tot després d'ajustar-lo amb altres variables com tabac, alcohol, o altres elements de risc potencial<sup>21</sup>.

Hi ha controvèrsia sobre si els factors dietètics (dieta pobra en fruita i vegetals, begudes calentes) tenen un impacte real en el risc de patir un carcinoma escamós d'esòfag. Mentre que múltiples estudis poblacionals apunten aquesta possibilitat, molts d'ells tenen deficiències metodològiques o no consideren adequadament altres possibles factors de confusió<sup>9</sup>. Per aquests motius, l'Agència Internacional per a la Recerca del Càncer (IARC) va concloure que l'evidència en humans de l'associació carcinogenètica entre els factors dietètics i el consum de begudes calentes amb el desenvolupament del càncer d'esòfag era limitada<sup>22</sup>.

### **1.4.2. ADENOCARCINOMA**

El reflux gastroesofàgic (RGE) s'ha postulat des del final dels anys noranta com el principal factor de risc en el desenvolupament de l'adenocarcinoma d'esòfag<sup>23</sup>. Un treball publicat sobre l'anàlisi de 5 estudis de casos i controls, va trobar un risc 6 vegades superior de patir adenocarcinoma associat a RGE, ja que aquest pot afavorir l'aparició de canvis de metaplàsia intestinal sobre l'epiteli estratificat de l'esòfag, l'anomenat

esòfag de Barrett, que pot progressar des de la displàsia de baix grau fins al carcinoma invasiu<sup>24</sup>.

Un altre factor de risc conegut per l'adenocarcinoma d'esòfag és l'obesitat. L'obesitat troncal o central, augmentaria la predisposició a patir RGE crònic, i aquest augmentaria el risc de desenvolupar un adenocarcinoma d'esòfag<sup>25</sup>. Un treball va reportar un augment del risc de 2,4 vegades per pacients amb un índex de massa corporal (IMC) 30-34,9, de 2,8 vegades si l'IMC estava entre 35-39,9 i de 4,8 vegades en persones amb IMC  $\geq 40$ , comparat amb persones amb un IMC  $\leq 25$ <sup>26</sup>.

La infecció per *Helicobacter pylori*, la dieta rica en fruita i vegetals, així com probablement els fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals han estat estudiats com a factors protectors contra el desenvolupament de l'adenocarcinoma d'esòfag<sup>27</sup>.

Encara que s'ha observat relació entre el tabac i el risc de patir un adenocarcinoma d'esòfag, aquesta associació és més feble que en el cas del carcinoma escamós. No hi ha dades consistents que relacionin el consum d'alcohol amb l'adenocarcinoma d'esòfag<sup>18</sup>.

### **1.4.3. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓ FAMILIAR**

La tilosi (o queratodèrmia palmoplantar difusa focal no epidermolítica, o síndrome de Howel-Evans) és una malaltia autosòmica dominant associada a un augment del risc de patir carcinoma escamós del terç mitjà i distal de l'esòfag<sup>28</sup> predominantment a la setena dècada de la vida.

L'esòfag de Barrett familiar és una agregació entre membres de la mateixa família amb predisposició a patir aquesta malaltia. Aquesta situació ha estat publicada com a factor independent de risc de desenvolupar adenocarcinomes d'esòfag o de la UGE després d'ajustar per variables com edat, sexe o obesitat<sup>29</sup>.

La síndrome de Bloom, malaltia autosòmica recessiva molt poc freqüent, s'ha associat a múltiples neoplàsies hematològiques, tumor de Wilms i carcinomes escamosos en diferents localitzacions anatòmiques, entre elles el carcinoma escamós d'esòfag en edats primerenques<sup>28</sup>.

L'anèmia de Fanconi, malaltia autosòmica recessiva, s'associa fonamentalment al risc de patir leucèmia mieloide aguda, però també s'ha vist associada al risc de desenvolupar tumors sòlids com carcinomes escamosos de cap i coll i d'esòfag<sup>28</sup>.

## 1.5. FACTORS GENÈTICS I MOLECULARS

Cada cop està més acceptada la idea que el carcinoma escamós i l'adenocarcinoma d'esòfag es comporten com dues entitats diferents, tant des del punt de vista dels factors de risc associats, com des del seu comportament biològic i les seves característiques moleculars.

És per això que, en el moment actual, hauríem de contemplar que els aspectes moleculars del tumor i les variants genètiques individuals siguin diferents en funció de si estem davant d'un carcinoma escamós o d'un adenocarcinoma.

### 1.5.1. ASSOCIATS AL CARCINOMA ESCAMÓS

*TP53* és un gen supressor localitzat al braç curt del cromosoma 17 que sintetitza la proteïna p53. Aquesta té un paper fonamental en la regulació del cicle cel·lular, reparació del DNA i mecanismes d'apoptosi. La mutació de *p53* promou inestabilitat genòmica. L'augment de l'expressió de la proteïna p53 detectada per tècniques d'immunohistoquímica pot indicar una mutació subjacent del gen *TP53*. Aquest augment s'observa entre el 40 i el 75% dels carcinomes escamosos d'esòfag, i es correlaciona negativament amb la resposta a la QT-RDT<sup>30</sup> i amb la supervivència post-esofagectomia<sup>31</sup>.

El receptor del factor de creixement epitelial (*EGFR*) estimula un gran nombre de senyals de transducció en cascada, els quals regulen diferents processos com la proliferació, diferenciació, supervivència, migració i adhesió cel·lular. L'*EGFR* està amb freqüència sobreexpressat en el càncer d'esòfag. En el 19% dels casos aquesta sobreexpressió és subjacent a una amplificació gènica, a diferència del càncer de pulmó on la sobreexpressió d'*EGFR* sol correlacionar-se amb mutacions del gen. La sobreexpressió d'*EGFR* es va associar a un augment de les recidives locals i disminució de la supervivència, en l'estudi retrospectiu d'un subgrup de pacients que van rebre tractament adjuvant després d' esofagectomia<sup>32</sup>. L'amplificació del gen comportaria una sobreexpressió heterogènia de les proteïnes a nivell de la membrana cel·lular i aquest fet podria explicar els resultats negatius observats en alguns treballs en utilitzar teràpia dirigida antiEGFR, com el panitumumab<sup>33</sup> i el cetuximab<sup>34</sup>, encara que l'ús d' aquest fàrmac ha mostrat a estudis posteriors millora en el control local i augment de quasi 2 anys de la mediana de supervivència, que no arribava a la significació estadística<sup>35</sup>.

Altres factors moleculars estudiats són la inactivació de l' E-cadherina (clàssicament associada al desenvolupament de metàstasis), i la presència d'amplificacions de la ciclina D1 (relacionada amb l'alteració del control del cicle cel·lular). L'augment de l'expressió de la ciclina D1 i la reducció de l'expressió de l' E-cadherina s'han associat a pitjor pronòstic en un estudi retrospectiu de 416 pacients amb carcinoma escamós d'esòfag<sup>36</sup>.

En la recerca de les diferències entre els carcinomes escamosos i els adenocarcinomes, l'any 2017 es va publicar a *Nature*<sup>37</sup> un estudi sobre l'anàlisi molecular de 164 tumors esofàgics (dels quals 90 eren carcinomes escamosos, 72 eren adenocarcinomes i 2 eren carcinomes indiferenciats), 359 adenocarcinomes gàstrics i 36 adenocarcinomes de la UGE que no havien rebut tractament amb quimioteràpia ni radioteràpia prèvia. Els carcinomes escamosos presentaven una regulació positiva de la via del *WNT*, syndecan i de la proteïna p63 (aquesta darrera, imprescindible per a la diferenciació escamosa de les cèl·lules). Alguns dels gens que es van trobar freqüentment mutats eren *TP53*, *NFE2L2*, *MLL2*, *ZNF750*, *NOTCH1* i *TGFBR2*, concordant amb estudis previs publicats<sup>38</sup>.

Després d'integrar les dades agrupades obtingudes, els autors van distingir 3 subtipus de carcinomes escamosos d'esòfag:

- ESCC1: caracteritzat per alteracions en la via del *NRF2*, amb més freqüència l'amplificació de *SOX2* i/o *TP63*, associats a un pitjor pronòstic i resistència a la QTRT. Aquest subtipus de tumor s'assemblaria als carcinomes escamosos de pulmó o de cap i coll. Per poblacions, aquest subtipus va ser més freqüent en la població vietnamita (única població asiàtica estudiada).
- ESCC2: caracteritzat per una major taxa de mutacions de *NOTCH1* i nivells més elevats de la proteïna caspasa 7, implicada en el fenomen d'apoptosi cel·lular. La població amb més freqüència d'aquest subtipus va ser la de l'est d'Europa i Amèrica del Sud.
- ESCC3: caracteritzat per una activació global de la via de *PIK3CA* en tots ells, i en el 25% dels casos, per la presència de la mutació de *TP53*. Aquest subtipus de carcinoma escamós va suggerir un únic origen a l'esòfag, ja que aquestes alteracions no van ser observades en altres tipus de carcinomes escamosos. Trobats en el 100% dels casos als Estats Units i Canadà.

Es va estudiar el paper patogènic del virus del papil·loma humà en el carcinoma escamós d'esòfag (per extrapolar amb el carcinoma escamós de coll uterí i de cap i coll), però no s'hi va trobar cap relació de causalitat<sup>37</sup>.



## 1.5.2. ASSOCIATS A L'ADENOCARCINOMA

Una metanàlisi del 2016<sup>39</sup> va identificar 16 *loci* associats al risc de desenvolupar adenocarcinoma d'esòfag, esòfag de Barrett o ambdues entitats, així com *loci* de risc localitzats als gens *HTR3C* i *ABCC5* relacionats amb el desenvolupament *de novo* d'adenocarcinoma sense esòfag de Barrett predisposant.

En el mateix treball publicat a la revista *Nature* i abans esmentat<sup>37</sup>, des del punt de vista molecular, els adenocarcinomes mostraven un increment de la senyalització de la via de l'E-cadherina, així com una regulació positiva de la via del *ARF6* (involucrada en la regulació de la proliferació, migració i invasió tumoral) i de *FOX A* (implicada en la regulació de la transcripció i la reparació del DNA). Des del punt de vista genòmic, a l'adenocarcinoma es van identificar mutacions a *TP53* i *CDKN2A* (també observades sobre certs graus de displàsia sobre l'esòfag de Barrett), *ARID1A*, *SMAD4* i *ERBB2*, com també ja s'havia publicat prèviament<sup>40</sup>. Les alteracions en gens codificants per a receptors tirosin quinasa van ser més freqüents a l'adenocarcinoma, en especial les amplifícacions en el gen *ERBB2* (presentes en el 32% dels adenocarcinomes, en comparació amb només en el 3% dels carcinomes escamosos).

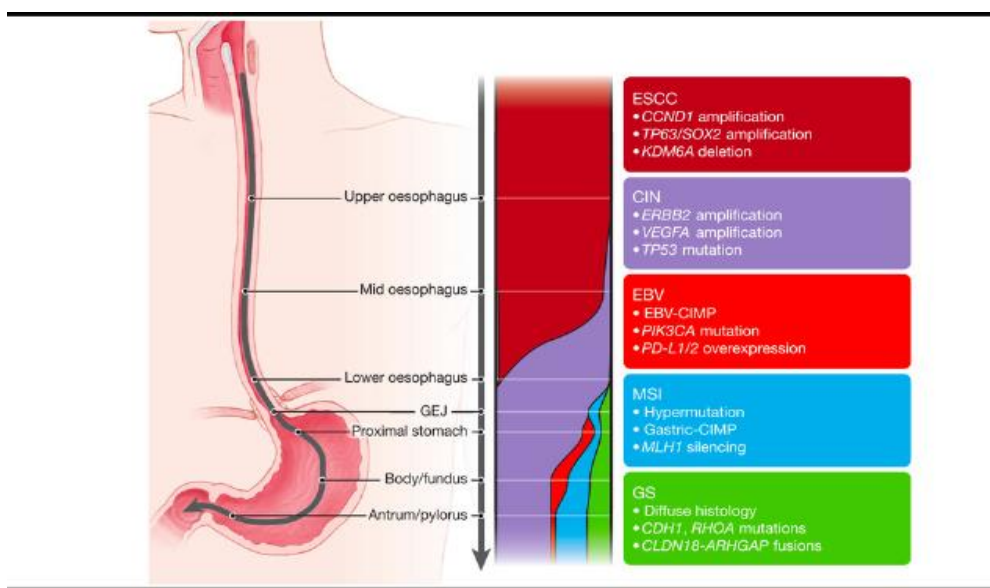
En l'estudi previ del grup TCGA publicat el 2014<sup>40</sup>, els autors van analitzar les característiques moleculars de 295 tumors primaris gàstrics i de la UGE. S'hi van diferenciar 4 subtipus:

- Subtipus Epstein-Barr positiu (*VEB*, 8%): caracteritzats per mutacions de *PIK3CA*, hipermetilació extrema de l'ADN i amplifícació de *JAK2*, *PD-L1* i *PD-L2*.
- Subtipus amb inestabilitat de microsatèl·lits (*MSI*, 22%): amb taxes elevades de mutacions de gens que codifiquen proteïnes de senyalització oncogènica.
- Subtipus amb inestabilitat cromosòmica (*CIN*, 50%): predominants en els tipus d'adenocarcinoma intestinal. Presenten mutacions de *TP53* i amplifícació focal del receptor de la tirosin quinasa.
- Subtipus amb estabilitat genòmica (*GS*, 20%): predominants en els subtipus d'adenocarcinoma difús. S'observen mutacions de *RHOA* i *CDH1*, o proteïnes activadores de la GTPasa de la família RHO.

Cal destacar que no es van detectar adenocarcinomes d'esòfag del subtipus *VEB* ni del *MSI*. Però, aquests subtipus sí que estaven presents entre alguns adenocarcinomes de la UGE, avalant el seu origen en l'epiteli gàstric. Els adenocarcinomes de l'esòfag (localitzats de manera predominant a l'esòfag inferior i rarament al terç mitjà) es van



correlacionar amb el subtipus *CIN*, però aquests van presentar un major patró d'hipermetilació que el subtipus *CIN* de l'estómac.



**Fig. 5** Proporció de subtipus de carcinomes des de l'esòfag proximal fins a l'estómac distal. TCGA, *Nature* 2017<sup>37</sup>.

Aquestes troballes han justificat l'aprovació de l'única teràpia dirigida fins al moment actual en adenocarcinoma d'esòfag, el trastuzumab (anticòs monoclonal anti-HER2), per analogia amb l'aprovació d'aquest fàrmac en adenocarcinoma gàstric i de la UGE després dels resultats positius publicats a l'estudi ToGA<sup>41</sup>.

## 1.6. PRESENTACIÓ CLÍNICA

La disfàgia és el símptoma principal del càncer d'esòfag, seguida de la pèrdua de pes.

Segons un treball publicat l'any 2000, on s'analitzaven 5.044 pacients de més de 800 hospitals<sup>42</sup>, la disfàgia estava present en el 74% dels casos i la pèrdua de pes en el 57,3%. Altres símptomes freqüents eren el RGE (20,5%), l'odinofàgia (16,6%), i la dispnea (12,1%).

La tos, ronquera i dolor retroesternal o dorsal també poden aparèixer i ser reflex d'una malaltia localment avançada o metastàtica<sup>11</sup>.

## 1.7. MÈTODES DIAGNÒSTICS INICIALS

En el càncer d'esòfag és fonamental disposar de mètodes diagnòstics acurats i precisos que ens permetin arribar a la millor estadificació.

Entre les tècniques diagnòstiques més utilitzades es troben:

- Fibrogastrososcòpia (FGS): Acostuma a ser la primera exploració realitzada davant la sospita de càncer d'esòfag. És necessària per a la localització del tumor i per a la presa de biòpsies que confirmin malignitat, així com el diagnòstic diferencial entre carcinoma escamós i adenocarcinoma (com a possibilitats més freqüents).
- Trànsit esòfag-gàstric-duodenal (TEGD): En ocasions precedeix a la FGS però és menys utilitzat en el moment actual com a primer mètode diagnòstic. El TEGD pot ajudar a precisar la localització de la neoplàsia i també permet la confirmació, en cas de sospita, de perforació o de fístula.
- Ultrasonografia endoscòpica (EUS): Fonamental en el diagnòstic d'extensió de la neoplàsia. Ajuda a definir la invasió en profunditat del tumor (T) i l'afectació dels ganglis locoregionals (N). És considerada la prova més exacta en l'estadificació de T, aconseguint segons una metanàlisi publicada el 2008<sup>43</sup> una exactitud superior al 80%, amb una sensibilitat del 92,4% i una especificitat del 97,4% quan es tracta de T4. Quant a l'estadificació ganglionar és també una prova essencial. Segons aquest treball, la sensibilitat en l'estudi de l'afectació ganglionar se situa al 84,7% però millora fins al 96,7% si s'afegeix a l'exploració la punció amb agulla fina (PAAF) dels ganglis. El principal inconvenient de l'EUS radica en el fet que és un procediment dependent de l'operador, no exempt de complicacions (inclosa la necessària sedació), i on la presència de tumors estenosants pot implicar una exploració parcial tant de la invasió en profunditat, com de la detecció de l'afectació ganglionar distal al transductor.
- Tomografia computeritzada (TC): La TC toracoabdominal amb contrast és necessària per a tots aquells tumors potencialment curables, tant per confirmar / descartar resecabilitat com per a la detecció de metàstasis que contraindiquessin un tractament amb intenció radical. L'estudi ampliat a la pelvis es recomana quan el tumor té extensió infradiafragmàtica. Quant a l'estudi del T, l'afectació circumferencial de la paret esofàgica indica probablement un T3 i una menor afectació podria indicar estadis inferiors (T1-T2), segons un treball publicat en carcinomes escamosos d'esòfag<sup>44</sup>. Un dels inconvenients per al diagnòstic exacte de l'afectació ganglionar mitjançant la TC és la dificultat per diferenciar entre ganglis benignes i ganglis de mida normal que continguin cèl·lules

neoplàsiques. En una anàlisi retrospectiva que avaluava l'estadificació ganglionar radiològica amb la seva correlació patològica, es va observar que un 80% dels ganglis que mesuraven menys de 6 mm (catalogats com N0) finalment presentaven metàstasis en l'anàlisi anatomopatològic (41). La sensibilitat i l'especificitat de la TC en la detecció de metàstasis va ser del 51% i del 92% respectivament, segons els resultats publicats en una metanàlisi de van Vliet *et al.*<sup>45</sup>.

- Tomografia per emissió de positrons amb F-Fluordeoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG PET-TC): Mètode diagnòstic cada cop més utilitzat en l'estadificació inicial del càncer d'esòfag. Malgrat que en general no aporta informació addicional de la T (poca capacitat per discriminar la invasió en profunditat de les capes esofàgiques), és molta la importància de la quantificació de l'activitat metabòlica mesurada pel SUV (valor de captació estandarditzat). Tant l'adenocarcinoma com el carcinoma escamós d'esòfag tenen avidesa per la FDG, però sembla que aquesta és major en la histologia de cèl·lules escamoses<sup>46</sup>. La informació sobre l'activitat metabòlica és també molt important en l'estadificació de la N. S'estima que la <sup>18</sup>F-FDG PET-TC té una sensibilitat del 57% i una especificitat del 85% per a la detecció de metàstasis ganglionars<sup>45</sup>, i el principal problema d'aquesta tècnica radica en la pobre resolució espacial, que dificulta la identificació de ganglis metastàtics de petita mida i la diferenciació dels ganglis localitzats molt a prop del tumor primari. Quant a la detecció de metàstasis a distància s'ha publicat que la sensibilitat i especificitat d'aquesta prova és del 71% i 93% respectivament<sup>45</sup>. En un article publicat el 2013 es va observar que la informació provinent del <sup>18</sup>F-FDG PET-TC podria canviar l'abordatge terapèutic de la neoplàsia fins en un 38% dels pacients, millorant la selecció de pacients candidats a un tractament radical<sup>47</sup>.
- Ressonància magnètica (RM): Encara no està considerada una prova estàndard en l'estudi inicial dels tumors esofàgics, i el seu ús podria centrar-se en els tumors estenosants sobre els quals l'EUS aporta una informació parcial. Alguns centres amb experiència parlen de la utilitat del valor del coeficient de difusió aparent (ADC) en l'avaluació de resposta patològica després de tractament neoadjuvant<sup>48</sup>.
- Fibrobroncoscòpia (FBS): El paper de la FBS és controvertit. La seva indicació es basa en l'estudi de l'arbre traqueo-bronquial dels tumors localitzats per sobre de la carina, destinat a descartar-ne infiltració. Els primers treballs que recomanaven l'ús de la FBS es van publicar el 1998<sup>49</sup> i reportaven una exactitud > 95% quan s'associava la presa de mostres per citologia o biòpsia. La

progressiva incorporació de l'EUS en l'estudi local del càncer d'esòfag pot seleccionar els pacients candidats a estudi complementari amb FBS, com es justifica en un treball publicat a 2008, on es conclou que la FBS no estaria recomanada si no s'observa sospita d'invasió de la via aèria a l'EUS<sup>50</sup>.

- **Marcadors tumorals:** Tant CEA com Ca 19.9 i Ca 125 són marcadors tumorals que tradicionalment s'han sol·licitat en el context del càncer d'esòfag. La seva sensibilitat i especificitat són, però, molt baixes i per la qual cosa tenen poc valor tant en la fase diagnòstica com en la detecció de recidives<sup>51</sup>.

## 1.8. CLASSIFICACIÓ TNM

Un cop realitzat l'estudi diagnòstic d'extensió locoregional i a distància podem estadificar els tumors esofàgics segons la classificació TNM<sup>1</sup> (fig. 6) on la T fa referència al tumor primari, la N als ganglis locoregionals i la M a la presència o absència de metàstasis a distància.

<b>Primary Tumor (T)**</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia***
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a	Resectable tumor invading pleura, pericardium, or diaphragm
T4b	Unresectable tumor invading other adjacent structures, such as aorta, vertebral body, trachea, etc.

<b>Regional Lymph Nodes (N)*</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

<b>Distant Metastasis (M)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

\* els ganglis regionals de l'esòfag s'estenen des dels periesofàgics cervicals fins als ganglis del tronc celíac.

<b>ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS</b>					
<i>Squamous Cell Carcinoma (Figure 10.6)*</i>					
Stage	T	N	M	Grade	Tumor Location**
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	Any
IA	T1	N0	M0	1, X	Any
IB	T1	N0	M0	2–3	Any
	T2–3	N0	M0	1, X	Lower, X
IIA	T2–3	N0	M0	1, X	Upper, middle
	T2–3	N0	M0	2–3	Lower, X
IIB	T2–3	N0	M0	2–3	Upper, middle
	T1–2	N1	M0	Any	Any
IIIA	T1–2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any
IIIB	T3	N2	M0	Any	Any
	IIIC	T4a	N1–2	M0	Any
T4b		Any	M0	Any	Any
Any		N3	M0	Any	Any
IV	Any	Any	M1	Any	Any
<i>Adenocarcinoma (Figure 10.7)</i>					
Stage	T	N	M	Grade	
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	
IA	T1	N0	M0	1–2, X	
IB	T1	N0	M0	3	
	T2	N0	M0	1–2, X	
IIA	T2	N0	M0	3	
IIB	T3	N0	M0	Any	
	T1–2	N1	M0	Any	
IIIA	T1–2	N2	M0	Any	
	T3	N1	M0	Any	
	T4a	N0	M0	Any	
IIIB	T3	N2	M0	Any	
	IIIC	T4a	N1–2	M0	Any
T4b		Any	M0	Any	

Fig. 6 Classificació TNM 7a edició (1).

En el moment actual ja està publicada la vuitena edició del TNM, amb diferències que impliquen un impacte pronòstic respecte la prèvia. A la vuitena edició els estadis III B i III C de la setena edició es reagrupen com a estadi IV A, ja que el pronòstic de l'afectació ganglionar extensa s'acosta més a la malaltia metastàsica (estadi IV B) que als pròpiament considerats localment avançats<sup>52</sup>.

## 1.9. PROVES DE VALORACIÓ DE RESPOSTA

Així com les proves endoscòpiques i d'imatge necessàries en el procés diagnòstic estan ben establertes, els mètodes elegits per a l'avaluació del tumor després de tractament són molt variables i hi ha poques guies clíniques que orientin en la seva utilització.

És, però, molt important fer una avaluació correcta de la resposta al tractament, tant per confirmar o descartar progressió a distància de la malaltia que contraindiqués altres tractaments posteriors (cirurgia en l'escenari de tractament preoperatori), com per avaluar el resultat del tractament oncològic si aquest s'hagués indicat com a exclusiu en pacients no candidats a cirurgia.

L'avaluació de la resposta es pot realitzar mitjançant:

- FGS: Informa sobre l'aspecte macroscòpic de la lesió prèviament visible i permet la presa de biòpsies de les zones amb sospita de persistència de malaltia. S'ha de considerar, però, que la biòpsia superficial d'una àrea residual pot contribuir a obtenir resultats falsos negatius.
- EUS: Menys útil en la valoració de resposta que en l'estadificació inicial, tant de T com de N. L'exactitud en la valoració de T i N després de tractament està al voltant del 60%<sup>52</sup> i això pot ser degut als canvis de fibrosi i inflamació produïts pel tractament de quimio-radioteràpia previ.
- TC: Més utilitzat per descartar progressió després de tractament que per avaluació real de la resposta, que es pot veure emmascarada pels processos inflamatoris inherents al tractament oncològic administrat. La sensibilitat i l'especificitat reportades són de 33-55% i 50-71% respectivament<sup>53</sup>. Els criteris RECIST (criteris d'avaluació de resposta en tumors sòlids)<sup>54</sup> poden ajudar a estimar el grau d'infraestadificació aconseguit amb el tractament, i aquest s'ha mostrat com un factor independent predictiu relacionat amb la supervivència<sup>55</sup>.
- RM: Encara resultats preliminars i poc estesos a la pràctica clínica habitual, però sembla que els pacients responsius tindrien un valor superior d'ADC que els

pacients que no han fet resposta a tractament<sup>56</sup> i aquests últims, pitjor supervivència associada<sup>57</sup>.

- <sup>18</sup>F-FDG PET-TC: El seu paper ha estat progressivament destacat en els darrers anys en la valoració de resposta al tractament oncològic. Malgrat les limitacions en la interpretació dels resultats i que el seu ús no està estès a totes les institucions, pot ajudar a la valoració de la resposta local, regional i a distància. No tots els treballs publicats reporten una correlació entre la resposta observada al PET post-tractament i la resposta patològica, però moltes revisions (la majoria retrospectives) apelen a la validesa d'aquesta exploració considerant com a punt de tall la reducció d'un 30-50% del valor de SUV basal en aquells pacients amb bona resposta al tractament<sup>58</sup>.

Quant a la valoració de la resposta patològica, en els pacients sotmesos a tractament preoperatori, la més utilitzada és la classificació de Mandard *et al.*<sup>59</sup>, que divideix el grau de regressió tumoral en 5:

- TRG1: Regressió completa (absència de cèl·lules tumorals residuals i fibrosi que s'estén a través de les diferents capes de la paret esofàgica).
- TRG2: Presència d'ocasionals cèl·lules canceroses residuals disperses a través de la fibrosi.
- TRG3: Presència de cèl·lules canceroses residuals, però amb fibrosi predominant.
- TRG4: Predomini de les cèl·lules canceroses sobre la fibrosi.
- TRG5: Absència de canvis regressius post-tractament.

## 1.10. TRACTAMENT QUIRÚRGIC DEL CÀNCER D'ESÒFAG

La cirurgia continua essent la base del tractament curatiu del càncer d'esòfag. L'objectiu de la cirurgia seria aconseguir l'eliminació de tota la malaltia neoplàsica amb marges lliures de tumor. Abans d'indicar la cirurgia en un pacient diagnosticat de càncer d'esòfag és important considerar individualment a cada pacient, i avaluar de manera multidisciplinària dos aspectes:

- Resecabilitat: Les tècniques diagnòstiques prèvies a la indicació de la cirurgia han d'anar destinades a descartar malaltia tumoral extensa o irresecable, tant a nivell sistèmic com locoregional.
- Operabilitat: Mitjançant l'avaluació del risc quirúrgic individual i, si és necessari, actuant sobre factors de risc modificables en programes de prehabilitació

(abandonament de l'hàbit tabàquic, rehabilitació respiratòria, activitat física i optimització de l'estat nutricional).

El tipus de cirurgia transtoràcica depèn de la localització del tumor primari:

- Per a tumors localitzats al terç inferior la tècnica més utilitzada és l'esofagectomia parcial o d'Ivor Lewis, amb anastomosi toràcica.
- Per a tumors localitzats al terç mig o superior esofàgic la tècnica més utilitzada és l'esofagectomia total o de McKewon, amb anastomosi cervical.

L'esofagectomia transhiatal, menys utilitzada en el moment actual, consisteix en l'exèresi del tumor a través del hiat esofàgic, en un temps abdominal i sense abordatge toràcic. Usada sobretot en tumors de terç inferior de l'esòfag.

Una diferència important entre l'esofagectomia transtoràcica i transhiatal és l'extensió de la limfadenectomia, que implica així mateix una diferència en la radicalitat de la cirurgia. En l'esofagectomia transhiatal el tumor esofàgic i els ganglis adjacents són ressecats en bloc. En l'esofagectomia transtoràcica (Ivor Lewis o McKewon), mitjançant el temps de laparotomia s'accedeix als ganglis paracardials, de la curvatura menor, artèria gàstrica esquerra, tronc celíac, artèria hepàtica comú i artèria esplènica, i durant el temps toràcic es resequen en bloc, a més a més dels ganglis adjacents al tumor, els ganglis mediastínics, subcarinals i paratraqueals drets. La limfadenectomia radical optimitza l'estadificació del tumor i està correlacionada amb el pronòstic tant en termes de supervivència global (SG) com de supervivència lliure de progressió (SLP)<sup>60 61 62</sup>. És per això que, mentre que l'esofagectomia transhiatal oferiria un millor perfil de complicacions postquirúrgiques, com va publicar Hulscher, *et al.* a 2002<sup>63</sup>, l'esofagectomia transtoràcica es considera una tècnica més radical i es postula com a superior en termes de control locoregional per la tècnica de dissecció ganglionar emprada.

Segons les dades publicades per una enquesta internacional feta a cirurgians experts en cirurgia esofàgica, l'esofagectomia transtoràcica mitjançant toracotomia dreta, va ser la tècnica més emprada<sup>64</sup> i per tant en el moment actual l'esofagectomia Ivor Lewis o McKewon amb limfadenectomia radical són considerades les tècniques quirúrgiques d'elecció en el càncer d'esòfag tractat amb intenció radical.

La cirurgia de l'esòfag no està exempta de complicacions greus i la mortalitat publicada varia molt segons les sèries. Als EUA es reporten dades de mortalitat que oscil·len entre 8% a centres de gran volum i el 23% en centres de baix volum<sup>65</sup>.

L'esofagectomia mínimament invasiva (MIE) es pot aplicar a la tècnica d'Ivor Lewis o McKewon, i va ser desenvolupada amb l'objectiu de reduir la morbi-mortalitat de la

cirurgia oberta. Segons alguns estudis, la MIE ha mostrat una reducció en la pèrdua de sang durant la cirurgia<sup>66</sup>, així com de les complicacions postquirúrgiques i de l'estada hospitalària<sup>67</sup> respecte a l'esofagectomia transtoràcica oberta.

La MIE assistida per robot (RAMIE, de l'anglès *robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy*) recentment ha demostrat reduir la taxa global de complicacions (cardiopulmonars, requeriments transfusionals i dolor postquirúrgic) respecte a la cirurgia oberta<sup>68</sup>.

## **1.11. TRACTAMENT PREOPERATORI DEL CÀNCER D'ESÒFAG**

En el moment del diagnòstic, aproximadament la meitat dels pacients presenten tumors potencialment resecables, però la SG a 5 anys en pacients tractats únicament amb cirurgia rarament excedeix el 35%<sup>69</sup>, la taxa de reseccions R1 es troba al voltant del 25%<sup>63</sup> i en estudis recents s'ha reportat una taxa de recidives locoregionals del 34% en pacients tractats amb cirurgia exclusiva<sup>70</sup>. És per això que els esforços en la millora dels resultats han anat dirigits cap a l'optimització del tractament preoperatori.

El tractament adjuvant amb RT o QT en el carcinoma escamós d'esòfag resecat és controvertit i no hi ha un consens ferm en la seva utilització<sup>8</sup>, malgrat que s'ha utilitzat sobretot en pacients amb marges positius i afectació ganglionar a la peça quirúrgica. Aquesta evidència canvia en els adenocarcinomes del terç inferior esofàgic, que han estat inclosos en baixa proporció en estudis d'adjuvència en càncer gàstric, i on el tractament amb QTRT adjuvant<sup>71</sup> i la QT perioperatòria<sup>72 73</sup> poden jugar un paper favorable en la supervivència.

Entre les estratègies terapèutiques en l'escenari de la neoadjuvència trobem treballs que avaluen el paper de la RT, la QT i la QTRT concomitant, comparant els resultats amb la IQ exclusiva en el càncer d'esòfag.

### **1.11.1. RT PREOPERATÒRIA**

La RT com a tractament preoperatori exclusiu va ser estudiada en assajos clínics a la dècada dels vuitanta i noranta. Dels estudis aleatoritzats publicats<sup>74 75 76 77 78</sup> destaca que la majoria de pacients inclosos tenien carcinomes escamosos, la dosi administrada (20-40 Gy) va ser heterogènia i la tècnica de RT obsoleta en el moment actual (els primers estudis amb cobaltoteràpia). En cap d'ells no es va observar un benefici en la SG amb l'administració de RT preoperatòria, i només en l'estudi escandinau es va



observar un benefici de la SG a 3 anys en les dades agrupades dels pacients que havien rebut RT (sola o combinada amb QT), però aquest efecte es perdia si s'analitzava individualment els pacients que només havien rebut RT preoperatòria<sup>77</sup>.

En la metanàlisi publicada per Arnott, *et al.*<sup>79</sup> amb una mediana de seguiment de 9 anys, es va observar un benefici absolut del 4% (no significatiu) per la SG a 5 anys i una reducció del risc de mort del 11% en els pacients que havien rebut RT preoperatòria per una neoplàsia d'esòfag potencialment resecable (HR 0,89 [IC 95% 0,79-1,01] p=0,062).

### 1.11.2. QT PREOPERATÒRIA

Els fàrmacs més freqüentment utilitzats en els assajos de càncer d'esòfag són els platins (CDDP o carboplatí), que actuen inhibint la síntesi de DNA, RNA i proteïnes de manera que eliminen cèl·lules en fase proliferativa, els taxans (paclitaxel i docetaxel) que estableixen el citoesquelet cel·lular, inhibeixen la formació del fus mitòtic i bloquegen el procés de mitosi, i les pirimidines (5-FU) que són competidors anàlegs de metabòlits necessaris per a la síntesi de DNA i RNA i actuen contra les cèl·lules en fase de duplicació del seu material genètic<sup>80</sup>.

Malgrat que no tots els estudis avalen la superioritat de la QT neoadjuvant, entre els estudis publicats a la dècada dels noranta i posteriors, trobem treballs on aquesta ha demostrat beneficis en termes de SG respecte a IQ exclusiva en el càncer d'esòfag localment avançat. L'OEO2 és un estudi britànic, i és el treball amb el major nombre de pacients inclosos en aquest escenari<sup>81</sup>. Amb 802 pacients analitzats, dues tercers parts dels quals adenocarcinomes, els resultats van mostrar una millora en la SG en el grup de QT preoperatòria (HR 0,79 [IC 95% 0,67-0,93] p=0,004) i en la SLP (HR 0,75 [IC 95% 0,63-0,89] p=0,0014) tant en els carcinomes escamosos com en els adenocarcinomes. Amb una mediana de seguiment de 6 anys en l'anàlisi actualitzada publicada per Allum *et al.*<sup>82</sup>, s'observà una millora en la SG a 5 anys (23% vs. 17% p=0,03) en aquells pacients que havien rebut 2 cicles de QT amb CDDP i 5-FU prèvia a la IQ.

També en el context de QT preoperatòria en carcinoma escamós d'esòfag, Boonstra *et al.*<sup>83</sup> van publicar el 2011 els resultats sobre 169 pacients aleatoritzats a rebre QT (CDDP i VP 16) preoperatòria vs. IQ exclusiva. Es va observar major taxa de complicacions pulmonars al grup de QTNA, i la taxa de reseccions R0 i afectació ganglionar van ser similars als dos grups. Amb una mediana de seguiment de 15 mesos, la SLP i la SG van ser superiors al grup de pacients tractats amb QT seguida de IQ (HR 0,72 [IC 95% 0,52-1] p=0,02) (HR 0,71 [IC 95% 0,51-0,98] p=0,03) respectivament.

En sentit contrari trobem l'estudi RTOG 8911 publicat per Kelsen *et al.* el 1998<sup>84</sup> on es van aleatoritzar 440 pacients (aproximadament la meitat dels quals eren adenocarcinomes) a rebre QT pre i postoperatòria vs. IQ exclusiva. La taxa de RCp va ser del 2,5%, i la taxa de cirurgia R0 va ser similar als dos grups de tractament. No es van observar diferències significatives en la mediana de supervivència (14,9 mesos al grup de QT+IQ i 16,1 mesos al grup de IQ;  $p=0,53$ ), tampoc si es diferenciaven els resultats en funció dels subtipus histològics. En una anàlisi posterior d'aquest estudi<sup>85</sup> només els pacients que presentaven R0 a la cirurgia tenien una millora estadísticament significativa en la supervivència, haguessin rebut o no QT preoperatòria.

L'estudi d'Ancona *et al.*<sup>86</sup> (unicèntric aleatoritzat) inclou 96 pacients exclusivament amb carcinoma escamós d'esòfag. Amb una mediana de seguiment de 24 mesos no es van observar diferències significatives en la SG a 3 i 5 anys entre els pacients que rebien QT (CDDP i 5-FU) preoperatòria o IQ exclusiva. Només aquells pacients que assolien RCp després de QT (12,8%) presentaven una millora en la SG.

La metanàlisi de GebSKI *et al.* publicada el 2007<sup>87</sup> va avaluar el paper de la QT i la QTRT preoperatòria en el càncer d'esòfag. Es van incloure 10 estudis de QT preoperatòria amb 1.724 pacients (7 estudis només amb escamosos). La QT preoperatòria va reduir el risc de mort en el global de pacients (HR 0,9 [IC 95% 0,81-1,0]  $p=0,05$ ), però no si s'avaluaven de manera individual els pacients amb carcinoma escamós, en els quals no s'observava benefici amb QT preoperatòria respecte IQ sola (HR 0,88 [IC 95% 0,75-1,03]  $p=0,12$ ). En els pacients amb adenocarcinoma (estudiats de forma individual en un sol estudi) aquest benefici sí que era estadísticament significatiu (HR 0,78 [IC 95% 0,64-0,95]  $p=0,014$ ). Els autors van concloure que la QT preoperatòria aportava beneficis respecte a IQ sola, especialment en el subtipus histològic d'adenocarcinoma.

La metanàlisi de Sjoquist *et al.* publicada uns anys més tard<sup>88</sup>, abastava 2062 pacients tractats amb QT preoperatòria, un treball dels quals era un resum presentat a un congrés de l'ASCO i un altre que incloïa adenocarcinomes gàstrics i de la UGE. La QT preoperatòria va reduir el risc de mort amb una HR 0,87 (95% IC [0,79-0,96]  $p=0,005$ ). Avaluada per subgrups histològics, als carcinomes escamosos es va observar una HR 0,92 (95% IC [0,81-1,04]  $p=0,18$ ) i als adenocarcinomes una HR 0,83 (95% IC [0,71-0,95]  $p=0,01$ ). Els autors conclouen que la QT preoperatòria millora la SG del càncer d'esòfag operable respecte a IQ sola.

Els estudis de QT perioperatòria (pre i postcirurgia) més recents en tumors gastrointestinals alts han inclòs entre els seus pacients, un percentatge d'aquells que tenien adenocarcinomes de l'esòfag inferior. Així, en l'estudi MAGIC<sup>72</sup> que estudiava el

paper de la QT perioperatòria basada en epirubicina, CDDP i 5-FU, contra la IQ exclusiva en càncer gàstric es van incloure un 14% de pacients amb adenocarcinoma d'esòfag inferior i un 11% de tumors de la UGE. Pel global de la mostra, els pacients que rebien QT perioperatòria tenien una major probabilitat de SG comparat amb IQ exclusiva (HR per mortalitat 0,75 [IC 95% 0,6-0,93] p=0,009). En l'estudi FLOT<sup>73</sup>, que comparava l'esquema de tractament quimioteràpic administrat a l'estudi MAGIC contra l'administració de QT amb docetaxel, oxaliplatí, 5-FU i leucovorin, hi havia un 23% de pacients classificats com adenocarcinomes de la UGE Siewert I (que els autors puntualitzen que podrien ser considerats com adenocarcinomes del terç inferior esofàgic en altres estudis). Els resultats mostraren una millora de la SG en els pacients del grup FLOT respecte els pacients tractats amb la QT de l'estudi MAGIC (HR 0,77 [IC 95% 0,63-0,94] p=0,012).

Malgrat la millora en la SG del grup de pacients en tractament perioperatori amb QT publicada en aquests darrers treballs en càncer gàstric (MAGIC i FLOT), els resultats no són completament extrapolables a la globalitat dels tumors esofàgics, atès que no hi estan inclosos els carcinomes escamosos de terços superior i mig, i per la baixa proporció d'adenocarcinomes de terç inferior inclosos en l'estudi<sup>80</sup>.

### **1.11.3. QTRT PREOPERATÒRIA**

De manera paral·lela als estudis de QT exclusiva preoperatòria, s'han publicat múltiples treballs que avaluen l'eficàcia de la combinació de la QT i la RT concomitant administrades abans de la IQ. L'efecte sinèrgic de la QT i RT combinades podria augmentar el control locoregional de la malaltia amb un esperat efecte positiu en la SG. La irradiació contribuiria a la màxima eliminació de cèl·lules tumorals a nivell locoregional, i la quimioteràpia actuaria com a radiosensibilitzador a nivell local, i a distància (encara que a dosis baixes), podria actuar de manera sistèmica disminuint el risc de disseminació microscòpica<sup>69</sup>.

Els estudis aleatoritzats publicats de QTRT concomitant preoperatòria mostren resultats contradictoris, inclouen associacions de tractament sistèmic, dosis i fraccionaments de RT heterogènies, abordatges quirúrgics diferents i, en ocasions, el nombre de pacients inclosos és insuficient per treure conclusions fermes sobre les diferències entre el tractament neoadjuvant i la IQ exclusiva.

A la taula 1 es descriuen els resultats més rellevants dels principals estudis fase III de QTRT preoperatòria en càncer d'esòfag.

Autor, any	n	Histologia	Estadificació	Tractament	RCp	SG	p	Altres
<b>Nygaard, 1992<sup>77</sup></b>	186	Carcinoma escamós		A: CDDP 20 mg/m <sup>2</sup> +Bleomicina 5 mg/m <sup>2</sup> + IQ B: RT (35 Gy en 20 fr, 1,75 Gy/fr) C: CDDP+Bleomicina+RT+IQ D: IQ	NA	3 anys C: 17% D: 9%	ns	Tractament seqüencial
<b>Apinop, 1994<sup>89</sup></b>	69	Carcinoma escamós	FGS, TEGD, FBS, Rx tòrax, TC abdominal	A: CDDP 100mg/m <sup>2</sup> +5-FU 1000mg/m <sup>2</sup> + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/ fr)+IQ B: IQ	27%	1 i 5 anys A: 49% i 24% B: 39% i 10%	ns	Només la RCp i la RP van mostrar associació estadísticament significativa amb la SG
<b>Le Prise, 1994<sup>90</sup></b>	86	Carcinoma escamós	Rx tòrax, FGS, TEGD, FBS, ecografia abdominal	A: CDDP 100mg/m <sup>2</sup> +5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> +RT (20 Gy en 10 fr, 2 Gy /fr)+IQ B: IQ	3%	3 anys A:19,2% B:13,8%	ns	Mortalitat postIQ similar als 2 grups
<b>Walsh, 1996<sup>91</sup></b>	113	Adenocarcinoma	Rx tòrax, FGS, ecografia abdominal, FBS	A: CDDP 75mg/m <sup>2</sup> +5-FU 15mg/m <sup>2</sup> +RT (40 Gy en 15 fr, 2,66 Gy/fr)+IQ B: IQ	25%	3 anys A: 32% B: 6%	0,01	Baixa SG després d'IQ exclusiva
<b>Bosset, 1997<sup>92</sup></b>	282	Carcinoma escamós	FGS, TEGD, FBS, TC, ecografia abdominal	A: CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> +RT (37 Gy en 10 fr, 3,7 Gy/fr, 2 cicles de 5 fr/setmana, amb 2 setmanes descans)+IQ B: IQ	26%	Supervivència mediana 18,6 mesos a ambdós grups	ns	Millor SLP a grup A Més mortalitat postIQ a grup A
<b>Urba, 2001<sup>93</sup></b>	100	50% carcinoma escamós 50% adenocarcinoma	FGS, TEGD, TC, GGO	A: CDDP 20 mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> + vinblastina 1 mg/m <sup>2</sup> + RT (45 Gy en 30 fr, 1,5Gy/fr, 2 fr/d)+IQ B: IQ	28%	3 anys A: 30% B: 16%	0,15	Millor SG en els pacients amb RCp
<b>Lee, 2004<sup>94</sup></b>	101	Carcinoma escamós	PFR, Rx tòrax, FGS, EUS, TC, GGO, FBS	A: CDDP 60 mg/m <sup>2</sup> +5-FU+RT (45,6 Gy en 38 fr, 1,2 Gy/fr, 2 fr/d)+IQ B: IQ	43%	Supervivència mediana A: 28,2 m B: 27,3	0,69	Quasi 1/3 dels pacients grup A no es van operar QT adjuvant 60%

Autor, any	n	Histologia	Estadificació	Tractament	RCp	SG	p	Altres
<b>Burmeister, 2005</b> <sup>95</sup>	256	63% adenocarcinomes 37% carcinoma escamosos	FGS, TC	<b>A:</b> CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> +5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> +RT (35Gy en 15 fr de 2,33Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ	16%	Supervivència mediana <b>A:</b> 22,2 m <b>B:</b> 19,3 m	0,57	Només la SLP va ser superior en els pacients amb carcinoma escamós del grup A. RCp: 7% adenocarcinomes, 22% escamosos (p=0,02)
<b>Tepper, 2008</b> <sup>96</sup>	56	75% adenocarcinomes 25% carcinomes escamosos	FGS, TC, PFR (+/- GGO, FBS)	<b>A:</b> CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> +5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> +RT (50,4Gy en 28 fr, i sobreimpressió de 5,4Gy en 3 fr, 1,8 Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ	38,5%	Supervivència mediana <b>A:</b> 4,8 anys <b>B:</b> 1,79 anys	0,002	Reclutament previst 475 pacients També millora en la SLP pel grup A
<b>Lv, 2010</b> <sup>97</sup>	238	Carcinoma escamós	FGS, TC	<b>A:</b> CDDP 20 mg/m <sup>2</sup> +Paclitaxel 135mg/m <sup>2</sup> + RT (40Gy en 20 fr, 2Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ+ CDDP 20 mg/m <sup>2</sup> +Paclitaxel 135mg/m <sup>2</sup> + RT (50Gy en 25 fr, 2Gy/fr) <b>C:</b> IQ	NC	3 anys <b>A:</b> 63,5% <b>B:</b> 62,8% <b>C:</b> 51,3%	0,015	Millora SG i SLP per tractament trimodal, però no diferències entre grup A i B
<b>van Hagen, 2012 (estudi CROSS)</b> <sup>98</sup>	368	75% adenocarcinomes 25% carcinomes escamosos	FGS, EUS, TC, PFR, ecografia cervical	<b>A:</b> Carboplatí AUC2+Paclitaxel 50mg/m <sup>2</sup> +RT (41,4Gy en 23 fr, 1,8Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ	29%	Supervivència mediana <b>A:</b> 49,4 m <b>B:</b> 24 m	0,003	Taxa R0 grup A vs. B (92% vs. 69% p < 0,001). RCp: 23% en adenocarcinomes, 49% en carcinomes escamosos (p=0,008) Mortalitat postIQ 4% ambdós grups Menor taxa N+ en peça IQ grup A
<b>Mariette, 2014</b> <sup>99</sup>	195	70% carcinomes escamosos 30% adenocarcinomes	FGS, EUS, TC, ecografia cervical (PET opcional)	<b>A:</b> CDDP 75mg/m <sup>2</sup> +5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> +RT (45Gy en 25 fr, 1,8 Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ	33,3%	Supervivència mediana <b>A:</b> 31,8 m <b>B:</b> 41,2 m	ns	Estadis analitzats I i II Augment mortalitat IQ en grup A (11,1% vs. 3,4% p=0,049)
<b>Yang, 2018</b> <sup>100</sup>	451	Carcinoma escamós	FGS, EUS, TC, ecografia cervical (PET opcional)	<b>A:</b> CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> +RT (40Gy en 20 fr, 2Gy/fr)+IQ <b>B:</b> IQ	43,2%	Supervivència mediana <b>A:</b> 100,1 m <b>B:</b> 66,5 m	0,025	Taxa R0 superior al grup A (98,4% vs. 91,2% p=0,002) Toxicitat G3-4 del 54% al grup A

**Taula 1** Estudis fase III de QTRT preoperatòria vs. IQ exclusiva. mg: mil·ligrams, fr: fracció, NC: no consta, ns: no significació estadística, Rx: radiografia

Com a consideracions especials dels estudis resumits a la taula 1 l'estudi de Walsh, *et al.*<sup>91</sup> va ser criticat per la manca de TC en l'estadificació inicial i per la inesperada baixa SG en el grup de IQ sola. Al treball de Bosset *et al.*<sup>92</sup> es va observar un augment de la mortalitat per complicacions postoperatòries en el grup de tractament combinat (16,7%) respecte el grup d'IQ sola (5%) ( $p=0,012$ ) i es va suggerir que la dosi per fracció (3,7 Gy) més elevada que en el fraccionament habitual podia estar relacionada amb l'augment de complicacions quirúrgiques, amb impacte negatiu en la SG. L'estudi de Lee *et al.*<sup>94</sup> va ser tancat prematurament després d'un anàlisi interí on es va observar gran nombre de pacients que no es sotmetien a cirurgia (quasi un terç dels que havien rebut tractament neoadjuvant) comportant això una alta taxa de recidives locoregionals (22% en grup de QTRT vs. 12% en grup IQ,  $p=0,31$ ). A l'estudi de Lv *et al.*<sup>97</sup> es va observar benefici en la SLP (objectiu primari) i la SG (objectiu secundari) a favor del tractament trimodal, però no existien diferències estadísticament significatives si es comparava la SLP ni la SG entre els braços de QTRT preoperatòria o QTRT postoperatòria. Mariette *et al.*<sup>99</sup> van observar que la mortalitat postIQ va ser significativament superior al grup de tractament combinat (11,1% vs. 3,4%  $p=0,049$ ), i la taxa de recidives locals superior al grup de cirurgia exclusiva (15,3% vs. 28,9%  $p=0,02$ ), sense que es detectessin diferències en la SG, amb el que van concloure que la QTRT neoadjuvant en els estadis I i II d'esòfag no millorava la supervivència i augmentava la mortalitat postoperatòria.

Yang *et al.*<sup>100</sup> van publicar el 2018 l'estudi NEOCRTEC, sobre població asiàtica amb carcinoma escamós d'esòfag localment avançat i es tracta de l'estudi aleatoritzat amb major nombre de pacients fins el moment actual. La toxicitat hematològica grau 3-4 reportada al grup de tractament combinat va ser del 54,3%. L'anàlisi multivariat va mostrar que la QTRT neoadjuvant era un dels factors predictius associats a millor SG.

Malgrat que les diferències en les taxes de SG dels estudis aleatoritzats que avaluen la QTRT preoperatòria contra IQ exclusiva solament van ser significatives en 5 de 13 estudis, en el moment actual el tractament neoadjuvant amb QTRT es considera l'estàndard per a estadis localment avançats en el càncer d'esòfag provinent de les dades reportades a les diferents metanàlisis, i després de la publicació d'estudis fase III ben dissenyats, com és el cas de l'estudi CROSS publicat per van Hagen *et al.*<sup>98</sup>.

La metanàlisi d'Urschel *et al.*<sup>101</sup> publicada el 2003 inclou 9 estudis aleatoritzats de QTRT preoperatòria amb dades de 1.116 pacients i conclou que la QTRT preoperatòria millora la SG a 3 anys (OR 0,66 [IC 95% 0,47-0,92]  $p=0,016$ ) i disminueix les recidives locals (OR 0,38 [IC 95% 0,23-0,63]  $p=0,0002$ ) respecte a la IQ exclusiva, sense un augment

significatiu de la mortalitat postquirúrgica. Aquest benefici va ser superior en el treball de QTRT concomitant que en els que utilitzen QT i RT de manera seqüencial.

En la metanàlisi de Fiorica *et al.*<sup>102</sup> publicada el 2004 es van analitzar 6 estudis aleatoritzats que inclouen 764 pacients, majoritàriament amb carcinomes escamosos, 385 dels quals tractats amb QTRT preoperatòria. Es va observar una gran heterogeneïtat quant als diferents esquemes de QT i RT utilitzats. Els autors van concloure que la QTRT preoperatòria millorava de manera significativa la SG a 3 anys comparada amb la IQ sola, i que aquest efecte era molt més evident en els adenocarcinomes (encara que el baix nombre de pacients amb aquest tipus histològic en l'anàlisi requeria una interpretació curosa dels resultats). Les complicacions postquirúrgiques van ser superiors en els estudis que van rebre una dosi de RT per fracció > 2 Gy.

Posteriorment Gebski *et al.*<sup>87</sup> van publicar el 2007 una metanàlisi sobre el benefici del tractament preoperatori amb QT o QTRT en el càncer d'esòfag. Respecte al tractament preoperatori que combinava QT i RT s'inclouen 10 estudis que agrupaven 1.209 pacients. En sis estudis s'avaluaven exclusivament carcinomes escamosos, en tres s'avaluaven adenocarcinomes i un estudiava ambdues histologies. Els resultats acumulats van mostrar una reducció en la mortalitat per a aquells pacients que havien rebut tractament concomitant amb QTRT prèvia a IQ (HR 0,81 [95% IC 0,7-0,93] p=0,002), tant si es tractava de carcinomes escamosos (HR 0,84 [0,71-0,99] p=0,04) com adenocarcinomes (HR 0,75 [0,59-0,95] p=0,02). Aquest benefici es mantenia fins i tot després d'excloure el treball de Walsh *et al.*<sup>91</sup> (on la crítica principal era la baixa supervivència després de cirurgia exclusiva). Van observar que el benefici desapareixia si la QT i la RT havien estat tractaments seqüencials en el grup de carcinomes escamosos. Després de considerar la data dels estudis avaluats, els mètodes diagnòstics emprats per la inclusió de pacients, els diferents esquemes de QT i les tècniques i dosis de RT estudiades, els autors van concloure que la QTRT neoadjuvant aportava beneficis tant en escamosos com adenocarcinomes i la QT neoadjuvant només en el subgrup d'adenocarcinomes.

I finalment Sjoquist *et al.*<sup>88</sup> van publicar una metanàlisi que consistia en una actualització de la de Gebski *et al.*, amb 13 estudis de QTRT (2 dels quals eren els resums de treballs fonamentals que es publicarien posteriorment, van Hagen i Mariette) i 1.854 pacients inclosos. La HR acumulada per a qualsevol causa de mort va ser de 0,78 (95% IC 0,7-0,88 p < 0,0001) a favor de la QTRT neoadjuvant. Aquest benefici va ser similar en els dos subgrups histològics: carcinoma escamós (HR 0,8 [95% IC 0,68-0,93] p=0,004) i

adenocarcinoma (HR 0,75 [ 95% IC 0,59-0,95] p=0,02). Els autors van concloure que la QTRT millorava la supervivència respecte a IQ sola en els pacients amb càncer d'esòfag operable.

Com s'ha dit anteriorment, la interpretació de les dades de les diferents metanàlisis i els resultats del conegut com estudi CROSS publicat per van Hagen *et al.*<sup>98</sup> ens proporcionen en el moment actual l'evidència de la superioritat del tractament preoperatori respecte a IQ exclusiva. Aquest estudi, publicat per primer cop el 2012, incloïa 366 pacients amb càncer d'esòfag o de la UGE (el 75% adenocarcinomes i la majoria localitzats al terç inferior esofàgic i UGE) aleatoritzats a rebre QT basada en carboplatí i paclitaxel concomitant a RT (41,4 Gy en 23 fraccions de 1,8 Gy) amb finalitat preoperatòria, vs. cirurgia exclusiva. El 7% i el 13% dels pacients van presentar toxicitat grau 3 hematològica i no hematològica respectivament. La mortalitat postquirúrgica va ser del 4% en ambdós grups i no es van observar diferències estadísticament significatives en les complicacions postoperatòries entre les dues branques de tractament. La taxa de reseccions R0 va ser del 92% al grup de QTRT preoperatòria i del 69% al grup d'IQ exclusiva (p < 0,001). La taxa de RCp va ser del 29% (23% adenocarcinomes i 49% carcinomes escamosos, p=0,008) i es va reduir de manera estadísticament significativa la taxa de ganglis positius a la peça quirúrgica en el grup de pacients que havia rebut QTRT preoperatòria. L'objectiu primari de l'estudi era la SG. Amb una mediana de seguiment de 45,4 mesos, la mediana de SG pels pacients tractats amb QTRT preoperatòria va ser de 49,4 mesos vs. 24 mesos en el grup d'IQ exclusiva (p=0,003). Aquest benefici es mantenia si l'anàlisi es feia per subgrups histològics. La mediana SLP no va ser assolida en el grup de tractament trimodal i va ser de 24,2 mesos en el grup de cirurgia (p < 0,001). Els autors van concloure que la QTRT preoperatòria basada en carboplatí i paclitaxel millorava la SG i la SLP, reduint el risc de mort en un 34% dels pacients (HR 0,657 [95% IC 0,495 – 0,871] p=0,003) amb càncer d'esòfag i de la UGE. A 2015, Shapiro *et al.*<sup>103</sup> varen publicar les dades actualitzades de l'estudi CROSS amb una mediana de seguiment de 84,1 mesos, on es confirmà el benefici en la SG pels pacients amb carcinoma escamós o adenocarcinoma d'esòfag i la UGE tractats amb QTRT preoperatòria.

#### **1.11.4. QT PREOPERATÒRIA CONTRA QTRT PREOPERATÒRIA**

Davant de l'evidència disponible en el moment actual sobre el tractament preoperatori tant amb QT o amb QTRT en càncer d'esòfag, és interessant repassar els treballs que comparen de manera directa les dues estratègies.



Stahl *et al.*<sup>104</sup> van publicar el 2009 un estudi amb 126 pacients amb adenocarcinoma de la UGE (més de la meitat Siewert I) aleatoritzats a rebre QT exclusiva (CDDP i 5-FU) contra el mateix esquema de QT d'inducció seguit de QTRT (CDDP i etopòsid amb 30 Gy en 15 fraccions). Aquest estudi es va tancar prematurament per baix reclutament. La taxa de RCp va ser superior al grup de QTRT (2% vs. 15,6%;  $p=0,03$ ) i també la taxa de ganglis negatius en la peça quirúrgica (36,7% vs. 64,4%;  $p=0,01$ ). A l'anàlisi per subgrups els pacients amb ganglis negatius mostraven una SG a 3 anys significativament superior a aquells amb ganglis positius a l'anàlisi anatomopatològica (64,2% vs. 78,6%;  $p < 0,001$ ) i en els 8 pacients que van assolir RCp no es va observar recidiva després d'una mediana de seguiment de 4,1 anys. La SG a 3 anys en el grup de pacients que van rebre QT exclusiva va ser del 27%, mentre que en el grup de QTRT va ser del 47,4%, però aquesta diferència no va assolir la significació estadística ( $p=0,07$ ). En l'anàlisi actualitzada publicada el 2017<sup>105</sup> es va mostrar una millora en la SLP local en el grup de tractament amb QT (HR 0,37 [IC 95% 0,16-0,85]  $p=0,01$ ) i també en aquest grup la SG va mostrar una tendència a la millora (HR 0,65 [IC 95% 0,42-1,01]  $p=0,055$ ).

Un estudi fase II aleatoritzat publicat per Burmeister *et al.*<sup>106</sup> va incloure 75 pacients amb adenocarcinoma de terç inferior d'esòfag o de la UGE a rebre QT preoperatòria (CDDP i 5-FU, idèntica a la QT administrada a l'estudi del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group<sup>81</sup>) o QTRT preoperatòria (CDDP i 5-FU a dosis reduïdes amb RT 35 Gy en 15 fraccions). Com a particularitat, quasi la meitat dels pacients tenien estadificació amb PET TC de diagnòstic, que es repetia en les proves de valoració prequirúrgiques. La toxicitat G3 observada va ser similar als dos braços de tractament, i no hi va haver cap cas de mortalitat postquirúrgica. La taxa de RCp va ser significativament superior al grup de QTRT (0 vs. 13%;  $p=0,02$ ) i entre els pacients operats que havien realitzat QTRT no es va observar cap R1 (11 vs. 0%;  $p=0,04$ ). No es van trobar diferències estadísticament significatives en la mediana de SLP ni de SG (14 i 29 mesos al grup de QT i 26 i 32 mesos al grup de QTRT respectivament).

La segona part de la metanàlisi de Sjoquist *et al.*<sup>88</sup> publicada el 2011, tenia com a objectiu primari avaluar el benefici en supervivència del tractament amb QT preoperatòria comparat amb el tractament de QTRT preoperatòria. Van utilitzar per això les dades dels 2 estudis de comparació directa juntament amb els resultats acumulats de la QT i la QTRT preoperatòria, i no observaren diferències estadísticament significatives entre els dos tipus de tractament.

Klevebro *et al.*<sup>107</sup> van publicar el 2016 un estudi fase II aleatoritzat (NeoRes) de 181 pacients amb carcinoma d'esòfag (quasi un 30% dels quals eren carcinomes escamosos) on es comparaven 3 cicles de QTNA (CDDP i 5-FU) contra QTRT (3 cicles de CDDP i 5-FU amb RT durant els 2 darrers cicles, 40 Gy en 20 fraccions). L'objectiu primari de l'estudi era la taxa de RCp i el càlcul de la mostra es va basar en la intenció d'obtenir una diferència del 15% entre els dos esquemes de tractament. Els resultats reportats van mostrar una taxa de RCp del 28% en el grup de QTRT contra el 9% en el grup de QT ( $p=0,002$ ). La SG a 3 anys va ser equiparable en els dos braços (49% al grup de QT i 47% al grup de QTRT,  $p=0,77$ ). Es va observar que els pacients que assolien bona resposta patològica després de tractament neoadjuvant tenien una SG a 3 anys significativament superior a aquells que no responien al tractament preoperatori (HR 0,4 [IC 95% 0,23-0,73]  $p=0,001$ ).

Darrerament Zhao *et al.*<sup>108</sup> han publicat una metanàlisi que compara la QTNA vs. QTRT NA en estudis fase II i III, incloent també les dades retrospectives de dos estudis. Amb un total de 866 pacients analitzats, els autors van concloure que la QTRT NA millora la SG a 3 anys, la SG a 5 anys, així com la taxa de reseccions R0 i la taxa de RCp.

Per tant, amb les dades de la principal metanàlisi disponible<sup>88</sup>, la QTRT preoperatoria millora la SG comparada amb IQ exclusiva en els pacients amb carcinoma d'esòfag localment avançat, tant si es tracta de carcinomes escamosos com d'adenocarcinomes, i la QT neoadjuvant també està associada a beneficis en la supervivència, encara que aquests no són tan grans com els reportats pel tractament combinat de QT i RT. Aquesta metanàlisi, però, no inclou els resultats actualitzats de l'estudi POET<sup>105</sup>, ni els publicats en dos estudis fase II aleatoritzats<sup>106 107</sup>.

Es necessiten estudis aleatoritzats amb suficient poder estadístic, control de qualitat dels tractaments i mètodes diagnòstics actualitzats, que comparin les dues estratègies prèvies a la cirurgia, per demostrar la superioritat d'una de les dues. En el moment actual es troben en marxa 3 estudis amb l'objectiu de donar resposta a aquesta qüestió.

ICORG 10-14 (NeoAEGIS)<sup>109</sup>: Fase III multicèntric. Objectiu primari: SG amb un seguiment mínim de 3 anys. Està previst incloure 594 pacients amb adenocarcinoma d'esòfag i de la UGE, aleatoritzats a rebre QT perioperatoria (segons esquema de QT de l'estudi MAGIC) vs. QTRT preoperatoria (segons esquema de l'estudi CROSS).

ESOPEC<sup>110</sup>: Estudi fase III multicèntric. Objectiu primari: SG avaluada amb un seguiment mínim de 3 anys. Previsió de 438 pacients inclosos amb adenocarcinoma

d'esòfag o de la UGE, aleatoritzats a rebre QTRT preoperatòria (basada en esquema de l'estudi CROSS) vs. QT perioperatòria (basada en l'esquema de l'estudi FLOT).

NExT Study<sup>111</sup>: Estudi japonès multicèntric, aleatoritzat, amb 3 branques de tractament que comparen la QT preoperatòria basada en CDDP+5-FU+docetaxel vs. QT amb CDDP+5-FU vs. QT-RT basada en CDDP+5-FU+RT (41,4 Gy en 23 fraccions). S'espera reclutar 501 pacients amb carcinoma escamós d'esòfag.

## 1.12. TRACTAMENT NO QUIRÚRGIC DEL CÀNCER D'ESÒFAG

Els pacients amb neoplàsies d'esòfag no candidats a cirurgia actualment continuen representant un subgrup de pitjor pronòstic basal, ja que la contraindicació de la cirurgia ve donada, en general, per l'edat avançada, l'estat general del pacient i les seves malalties concomitants, la localització de la neoplàsia a nivell cervical o l'extensió local (infiltració d'òrgans veïns que comporti irreseccabilitat) o regional (afectació ganglionar supraclavicular) del tumor<sup>112</sup>.

### 1.12.1. QTRT RADICAL

La QTRT amb intenció radical ofereix una possibilitat de tractament curatiu en pacients no candidats a cirurgia. El 1992 el treball publicat per Herskovic *et al.*<sup>113</sup> va establir-la com a tractament estàndard en pacients no operables. En aquest estudi es comparava l'efecte de l'administració de CDDP amb 5-FU i 50 Gy de RT contra RT exclusiva (64 Gy) en 106 pacients amb carcinoma escamós i 15 pacients amb adenocarcinoma d'esòfag. Més del 70% dels pacients tenien estadis T2 i quasi el 80% eren N0. Els pacients que van rebre tractament combinat van presentar menys recidives locals i a distància, observant una millor SG a 1 any (50% vs. 33%) i a 2 anys (38% vs. 10%) a favor del tractament combinat ( $p < 0,001$ ), però a expenses d'una major toxicitat.

A l'anàlisi de Cooper *et al.*<sup>114</sup>, es van analitzar els resultats actualitzats dels pacients de l'estudi de Herskovic *et al.*, juntament amb les dades de 73 nous pacients tractats de manera consecutiva amb l'esquema combinat de QTRT que havia mostrat beneficis en el treball anterior. Amb un seguiment mínim de 5 anys es va confirmar el benefici en termes de SG al grup de tractament combinat sense trobar diferències en funció de la histologia del tumor. La persistència tumoral es va observar en el 37% dels pacients que havien rebut RT sola i en el 28% dels pacients que havien realitzat QTRT ( $p=0,11$ ).

Un cop establerta l'evidència de la millora de la SG en el tractament combinat amb QTRT respecte a RT sola per a pacients tractats amb intenció radical, i amb l'objectiu de millorar les taxes de control locoregional, el 2002 Minsky *et al.*<sup>115</sup> van publicar un assaig fase III (INT 0123) d'escalada de dosis que comparava el tractament bimodal de QT (4 cicles de CDDP i 5FU) amb RT 50,4 Gy, contra el mateix esquema de QT (però amb dosis reduïdes de 5-FU) concomitant a RT 64,8 Gy. Amb 218 pacients aleatoritzats (el 85% amb carcinomes escamosos), la taxa de persistència del tumor, recidiva local i recidiva regional va ser de 34%, 12% i 7% respectivament al grup de dosis estàndard de RT, i de 33%, 9% i 7% respectivament al grup de dosis altes de RT. Es va observar un 10% de morts relacionades amb el tractament al grup de pacients aleatoritzats a RT a dosis altes (contra un 2% al grup de dosi convencional), encara que el 63% d'aquestes (7 dels 11 pacients morts) es van produir quan s'havien rebut menys de 50,4Gy. No es van observar diferències significatives en la SG entre els 2 braços de tractament, tampoc després d'analitzar separatament només els pacients que havien rebut la dosi assignada de RT. Per aquests motius, els autors van concloure que la intensificació de la dosi de RT associada a QT no estava recomanada, i proposaven una dosi de 50,4 Gy com a estàndard en el tractament combinat amb intenció radical.

Com a conseqüència de les dades publicades al treball de Minsky *et al.*, la dosi estàndard de RT en aquest escenari es considera 50,4 Gy i no s'han realitzat fins al moment actual altres estudis aleatoritzats que avaluin el paper de l'escalada de dosi en el tractament radical del càncer d'esòfag.

De manera indirecta trobem algun estudi fase III que utilitza diferents dosis de RT en el context de tractament radical del càncer d'esòfag. Així, al treball de Bedenne *et al.*<sup>116</sup>, el grup de pacients que havien rebut 66 Gy presentaven una taxa de control local a 2 anys de 77% vs. 56% pels pacients que havien rebut 45 Gy ( $p=0,002$ ), però aquest avantatge no es traduïa en una millora de la SG.

L'interès en la recerca d'una millora en el control local amb impacte en la supervivència ha fet que múltiples treballs avaluin el paper de les dosis altes de RT, sobretot en pacients inoperables i particularment en pacients amb tumors de l'esòfag cervical, entre d'altres, per la seva similitud a les neoplàsies de l'esfera otorrinolaringològica.

Algunes sèries retrospectives avalen el paper de les dosis altes de RT en el control local i la SLP, però sense benefici en la SG. Una revisió publicada el 2005 pel grup de MD Anderson<sup>117</sup> de 43 pacients tractats amb dosis baixes de RT ( $\leq 51$ Gy) i de 26 pacients tractats amb dosis superiors ( $> 51$  Gy) referia que en el grup de dosis altes de RT millorava la taxa de control local a 3 anys (36% vs. 19%  $p = 0,011$ ) i de SLP a 3 anys

(25% vs. 10%  $p=0,004$ ), però no la SG. Una sèrie de 193 pacients amb carcinoma escamós d'esòfag del grup de He *et al.*<sup>118</sup> també van observar un millor control local amb dosis de 54-66 Gy envers 50,4 Gy, sense impacte significatiu en la SG a 5 anys.

El 2017 es publicà una metanàlisi<sup>119</sup> sobre 18 estudis retrospectius (9 dels quals realitzats en població occidental) on s'analitzaven les dades de 2.846 pacients en funció de la dosi rebuda de RT dividida en 4 subgrups (< 50 Gy vs.  $\geq$  50 Gy; 54 Gy vs. 70 Gy; 50 Gy vs.  $\geq$  60 Gy; < 60 Gy vs.  $\geq$  60 Gy). Es va concloure no administrar dosis inferiors a 50 Gy, però el benefici de dosis superiors a 60 Gy només es va demostrar en estudis realitzats sobre població asiàtica.

També s'ha investigat si el tipus de fraccionament utilitzat podria tenir impacte en el resultat oncològic. Wang *et al.*<sup>120</sup> van publicar un estudi aleatoritzat en població xinesa (98 pacients) on es comparava l'administració de RT en fraccionament estàndard (60-68 Gy en fraccions de 2 Gy) vs. RT amb una part inicial en fraccionament estàndard (40 Gy en fraccions de 2 Gy) seguida de sobreimpresió tumoral amb tècnica d'hiperfraccionament (21-27 Gy en fraccions de 1,5 Gy, dues fraccions al dia). No es van observar beneficis estadísticament significatius en el CL ni en la SG entre els dos grups, però sí un augment de la toxicitat esofàgica en el grup de RT hiperfraccionada accelerada (72% vs. 93.8%,  $p=0.008$ ).

Si considerem els resultats publicats en funció del tipus histològic, trobem un treball sobre 287 pacients (123 carcinomes escamosos, 164 adenocarcinomes) tractats en hospitals holandesos<sup>121</sup> amb QTRT (CDDP i 50,4 Gy) o RT exclusiva (60 Gy, la majoria amb sobreimpresió al tumor mitjançant braquiteràpia). En l'anàlisi multivariable només el subtipus histològic va ser un factor independent per la SLP i la SG, a favor del carcinoma escamós, reportant una SLP a 1, 2 i 5 anys de 40%, 24% i 9% vs. 34%, 10% i 2% respectivament per adenocarcinoma ( $p= 0,006$ ), i una SG a 1, 2 i 5 anys de 47%, 29% i 14% per carcinoma escamós i de 50%, 17% i 3% respectivament pels adenocarcinomes ( $p=0,004$ ).

Si considerem altres tipus de QT associades a RT en el tractament combinat radical del càncer d'esòfag trobem l'estudi francès PRODIGE 5/ACCORD 17<sup>122</sup>. Aquest estudi aleatoritzat fase II/III tenia com a objectiu principal l'anàlisi de la SLP comparant la dosi considerada estàndard de RT (50 Gy en 25 fraccions) associada a QT tipus FOLFOX contra CDDP i 5-FU a les dosis utilitzades en el treball de Herskovic *et al.* No es van trobar diferències en la SLP: 9,7 mesos (IC 95% 8,1-14,5) a FOLFOX-RT i 9,4 mesos (IC 95% 8,1-10,6) a CDDP i 5-FU-RT (HR 0,93 [IC 95% 0,70-1,24]  $p=0,64$ ). La toxicitat grau 3-4 va ser equiparable als dos braços de tractament.

L'addició de nous fàrmacs a la QT convencional tampoc no ha demostrat fins al moment actual una millora en els resultats del tractament radical del càncer d'esòfag. L'estudi SCOPE 1<sup>123</sup> va concloure que no es recomanava l'associació de cetuximab a QT en el tractament radical del càncer d'esòfag, després d'observar una SG inferior i una toxicitat hematològica superior, comparada amb el grup de QTRT convencional.

Per tant, mentre que alguns estudis postulen un augment del control local i millora de la SG amb dosis altes de RT, hi ha altres treballs que, malgrat observar un augment del control local, no aconsegueixen demostrar que aquest fet es tradueixi en una millora en la SG. En el moment actual, aquest benefici tampoc no s'ha aconseguit demostrar modificant el fraccionament de les dosis de RT, ni amb l'associació d'altres esquemes alternatius de QT diferents a CDDP i 5-FU, ni amb les noves teràpies dirigides.

### **1.12.2. QTRT PREOPERATÒRIA vs. QTRT RADICAL**

A hores d'ara, segons dades procedents d'assajos clínics i metanàlisis, sabem que la QTRT seguida de cirurgia millora la supervivència comparada amb cirurgia exclusiva<sup>98</sup> en el càncer d'esòfag localment avançat, i que aquest efecte és positiu tant en els carcinomes escamosos com en els adenocarcinomes. No hi ha un ferm consens, però, sobre si aquest avantatge apareix també si comparem un tractament trimodal (QTRT seguida de cirurgia) contra QTRT com a tractament exclusiu de la malaltia en aquest mateix tipus de tumor.

En l'estudi fase II RTOG 0246<sup>124</sup> es van avaluar 41 pacients (30 dels quals adenocarcinomes) que rebien un tractament amb QT d'inducció basada en CDDP, 5-FU i paclitaxel, seguit de QT (CDDP i 5-FU) amb RT (50,4 Gy en 28 fraccions). Divuit pacients es van sotmetre a cirurgia (17 per persistència tumoral i 1 per decisió del pacient). Amb una mediana de seguiment de 16 mesos la supervivència estimada a 1 any va ser del 71%. El 2017 es van publicar les dades del mateix estudi amb un seguiment més llarg<sup>125</sup>. La SG a 5 anys va ser del 36,6% (53,3% en els pacients que van presentar RC, 41,2% en els pacients operats per persistència de la malaltia). Els autors van concloure que l'estratègia de conservació d'òrgan estava ben establerta en pacients d'alt risc quirúrgic, però no en els pacients de baix risc.

Disposem de 3 treballs aleatoritzats dirigits a intentar donar resposta a aquesta qüestió.

Stahl *et al.*<sup>126</sup> van publicar el 2005 un estudi aleatoritzat de 172 pacients amb carcinoma escamós d'esòfag on es comparava un tractament d'inducció amb QT, seguit de QTRT (40 Gy) i cirurgia vs. el mateix tractament de QT d'inducció, seguit de QTRT (60-65 Gy)

sense cirurgia. La mortalitat va ser superior al grup de pacients operats i la SG a 2 anys equiparable als dos grups, encara que la SLP va ser millor en els pacients sotmesos a IQ.

Bedenne *et al.*<sup>116</sup> van publicar posteriorment els resultats sobre 444 pacients, quasi el 90% amb histologia de carcinoma escamós que se sotmetien a QTRT d'inducció i si responien al tractament s'aleatoritzaven a rebre tractament quirúrgic o a continuar amb QTRT. Dels 259 pacients que van respondre, 129 van ser assignats a la branca de cirurgia i 130 a la branca de QTRT. Es va observar un 23% de RCp. Amb una mediana de seguiment de 47,4 mesos, la mortalitat va ser superior al grup de cirurgia, i la SG a 2 anys equiparable als dos braços de tractament, amb un augment de les recidives locals als pacients no operats.

Park *et al.*<sup>127</sup> han publicat recentment un estudi fase III en carcinoma escamós sobre població coreana. Dels 38 pacients (sobre 86) que van assolir RCc amb QTRT d'inducció, 19 van ser aleatoritzats a cirurgia i 18 a observació. La SLP a 2 anys en el braç d'IQ va ser del 66,7% i de 42,7% al braç d'observació, però aquesta diferència no va ser estadísticament significativa ( $p=0,262$ ) així com tampoc no es van observar diferències en la SG (HR 1,48;  $p=0,56$ ).

Una metanàlisi de 4 estudis retrospectius<sup>128</sup> amb un total de 648 pacients analitzats comparava cirurgia vs. observació després RC a QTRT. Només observava diferències estadísticament significatives a favor del grup de cirurgia en la SLP a 2 anys [HR 3,186 (IC 95% 2,071-4,901)  $p=0,000$ ], però no en la SLP a 5 anys [HR 1,780 (IC 95% 0,866-3,657)  $p=0,117$ ] ni en la SG a 2 anys [HR 2,108 (IC 95% 0,981-4,530)  $p=0,056$ ] ni 5 anys [HR 1,361 (IC 95% 0,572-3,239)  $p=0,486$ ]. Els autors van concloure que l'addició de cirurgia a pacients que havien assolit RC aportava beneficis a curt termini, però no millorava els resultats a llarg termini.

En el moment actual es troben en marxa dos estudis que contemplen el tractament combinat de QTRT sense QT d'inducció en pacients amb neoplàsia d'esòfag localment avançada, adreçats a avaluar el paper de l'observació sense cirurgia en pacients que assoleixen resposta.

Un és l'estudi fase III francès (estudi ESOSTRATE)<sup>129</sup>, que pretén avaluar la SG en pacients diagnosticats de neoplàsies d'esòfag localment avançades que s'aleatoritzen, si assoleixen resposta completa clínica després de tractament neoadjuvant amb quimioradioteràpia, a cirurgia directa o a seguiment actiu.

Un segon estudi fase III de no inferioritat (estudi SANO)<sup>130</sup> té com a objectiu primari l'anàlisi de la SG de pacients que, després d'un tractament amb QTRT preoperatoria basat en l'esquema CROSS, assoleixen resposta completa clínica i s'aleatoritzen a esofagectomia vs. seguiment actiu sense cirurgia.

Els resultats d'aquest dos estudis podrien donar respostes sobre la idoneïtat de seguiment actiu sense cirurgia en pacients amb neoplàsies d'esòfag en resposta completa clínica després de QTRT.

### 1.13. DELIMITACIÓ DE VOLUMS DE TRACTAMENT AMB RT

La RT juga un paper fonamental en el tractament del càncer d'esòfag, tant des de la vessant de l'abordatge preoperatori com radical. El coneixement de conceptes de precisió de mètodes diagnòstics, patrons de recaiguda local i locoregional i tècniques de RT indicades, són fonamentals per al disseny del nostre tractament.

Els volums de tractament amb RT venen descrits a ICRU<sup>131</sup>:

- GTV (*gross tumor volume*): es considera l'extensió de tumor macroscòpic, palpable o visible, definit per les tècniques diagnòstiques d'imatge. El GTV pot fer referència al tumor primari, però també a altres localitzacions on se sospiti la presència de cèl·lules tumorals (per exemple, adenopaties metastàtiques).
- CTV (*clinical target volume*): és un volum que conté el GTV més un marge geomètric suficient per cobrir l'extensió microscòpica de la malaltia. També inclou aquelles estructures on la probabilitat d'extensió de malaltia subclínica és significativa, encara que no sigui detectable per les proves diagnòstiques d'imatge (per exemple, adenopaties amb risc d'afectació tumoral).
- PTV (*planning target volume*): és un concepte geomètric, resultat d'afegir al CTV un marge de seguretat que garanteixi, estadísticament, que el CTV rebi la dosi prescrita considerant els possibles errors de posicionament, incerteses del feix de radiació, així com pels moviments interns dels òrgans que contenen el tumor.

S'ha de destacar que la delimitació del GTV i del CTV no té en consideració factors tècnics del tractament.

Cal definir el PTV, volum principal sobre el qual s'executarà la planificació dosimètrica, per tal de garantir que el GTV i el CTV rebin la dosi prescrita. El PTV és l'element geomètric imprescindible que permet definir tant la tècnica com la configuració del feix d'irradiació.



### **1.13.1. VOLUMS DE TRACTAMENT SOBRE EL TUMOR PRIMARI**

#### **1.13.1.1. GTVt: DELIMITACIÓ DEL TUMOR PRIMARI**

Els primers estudis on s'especificaven els volums de tractament estaven basats en mètodes d'imatge com el TEGD per a la identificació del tumor primari, i la tècnica de RT emprada (RT 2D) no permetia la conformació que s'assoleix amb les tècniques utilitzades en l'actualitat.

Amb la introducció de la TC i l'EUS, així com amb la integració de les dades morfometabòliques provinents de la <sup>18</sup>F-FDG PET-TC s'ha aconseguit una millora en la definició de la longitud i l'extensió en profunditat del tumor que permet una delimitació més acurada del tumor.

L'evolució dels mètodes diagnòstics i la millora progressiva en la precisió i la conformació del feix de radiació amb les tècniques de RT actuals (3D-CRT, IMRT, VMAT) haurien de permetre la reducció dels marges de seguretat amb la conseqüent reducció del volum total de tractament.

La delimitació del GTVt, per tant, vindrà determinada per la informació provinent de les proves en el moment del diagnòstic.

#### **1.13.1.2. CTVt: DELIMITACIÓ DEL MARGE DE SEGURETAT SOBRE EL TUMOR PRIMARI**

De manera clàssica, els marges aplicats sobre el GTV en els tumors primaris esofàgics han estat amplis tant en sentit crani caudal com radial. Des dels estudis inicials on el volum a tractar representava l'extensió completa de l'esòfag<sup>113</sup>, reduïts a marges de 5 cm en sentit proximal i distal i de 2-3 cm en sentit radial<sup>91 93 95 96 115</sup>, fins a estudis més recents, on els marges aplicats al GTV es redueixen a 4 cm en sentit longitudinal (3 cm en el cas d'extensió gàstrica), 1,5 cm en sentit radial<sup>98</sup>, 2-3 cm en sentit longitudinal i 1-2 cm radials a la darrera publicació aleatoritzada de tractament preoperatori<sup>100</sup>. S'ha de considerar, però, que a molts dels estudis no s'especifica si l'expansió sobre el GTV correspon al marge clínic de malaltia subclínica (CTV) o al PTV final a tractar.

Considerat el CTV com un volum clínic que ha de valorar-se des del punt de vista mèdic, per a la seva delimitació és fonamental conèixer el risc de disseminació mucosa i submucosa del tumor, ja que els marges longitudinals i radials sobre el GTV han de ser suficients per a cobrir la possible malaltia microscòpica, considerant també que un major

volum blanc de tractament podria condicionar un augment de la toxicitat aguda i crònica a la irradiació.

Les dades per a l'estudi de l'extensió del tumor primari sobre la paret esofàgica provenen fonamentalment d'anàlisis de sèries quirúrgiques. Així, en un treball publicat el 2007, sobre el resultat patològic de 66 peces d'esofagectomia de 34 carcinomes escamosos d'esòfag i 32 adenocarcinomes de la UGE<sup>132</sup>, es va observar que l'extensió microscòpica es concentrava en < 3 cm en sentit proximal i distal del tumor primari si es tractava d'un carcinoma escamós, en < 3 cm en sentit proximal en les peces d'adenocarcinoma, i es podien estendre fins a 5 cm en sentit distal en els adenocarcinomes de la UGE. Per tant, sota els resultats de les dades d'aquest treball, un marge de 3 cm de CTV sobre el GTV aconseguiria cobrir la malaltia local microscòpica en un 94% de pacients amb carcinoma escamós d'esòfag, però aquest marge caldria ampliar-ho en sentit distal fins a 5 cm si es tractava d'un adenocarcinoma de la UGE.

Per trobar dades descriptives sobre el tipus de recidiva local i locoregional en funció dels marges aplicats al GTV, ens podem remetre a sèries retrospectives, com la de Button *et al.*<sup>133</sup>. En aquest treball es va revisar el primer lloc de recidiva de 145 pacients (45% adenocarcinomes i 53% carcinomes escamosos) tractats amb QTRT amb intenció radical. El CTV consistia en el tumor macroscòpic + 2 cm d'extensió cranio-caudal i 1 cm radial, i per obtenir el PTV s'afegien 1 cm longitudinal i 0,5 cm radial. S'observà una taxa de recidiva local del 49%, essent el 96% d'aquesta dins del camp de tractament de RT, amb la qual cosa els autors van concloure que un marge de 3 cm craniocaudal sobre el GTV és adequat, si s'utilitzen mètodes diagnòstics acurats per a la determinació de la malaltia macroscòpica.

El 2015 es van publicar unes guies de consens internacional, per la delimitació de volums de RT per a tècniques d'IMRT aplicades al càncer d'esòfag<sup>134</sup> utilitzant la informació de la <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en el procés de disseny. Amb l'opinió consensuada de 8 oncòlegs radioteràpics experts en aquest tipus de tumor, es va recomanar donar un marge proximal i distal de 3-4 cm (2 cm sobre la mucosa gàstrica si aquesta no estava afectada) i un marge d'1 cm en sentit radial sobre el tumor primari, afegint 0,5-1 cm en totes les direccions per a l'obtenció del PTV.

## **1.13.2. VOLUMS DE TRACTAMENT SOBRE ELS GANGLIS**

### **1.13.2.1. GTVn: DELIMITACIÓ DELS GANGLIS AFECTATS**

Per a la delimitació dels ganglis amb sospita d'infiltració neoplàsica disposem de les proves d'imatge emprades en el diagnòstic inicial de la malaltia. La TC amb contrast endovenós permet discriminar el risc en funció de la mida de l'adenopatia, sense oblidar que un percentatge de ganglis de mida normal (inferiors a 6 mm) poden contenir cèl·lules neoplàsiques<sup>44</sup>. La descripció de l'afectació ganglionar per EUS en tumors no estenosants aporta una valoració de gran importància, i la seva especificitat augmenta en cas de poder realitzar-ne PAAF. El paper de la PET TC en la detecció d'afectació ganglionar a distància del tumor, així com en el diagnòstic d'adenopaties de petita mida (0,7-1cm) però amb avidesa per al 18-FDG, es considera en el moment actual de gran rellevància en la delimitació dels volums de tractament de RT.

Tots els ganglis orientats com a sospitosos d'afectació metastàtica hauran de formar part del GTVn.

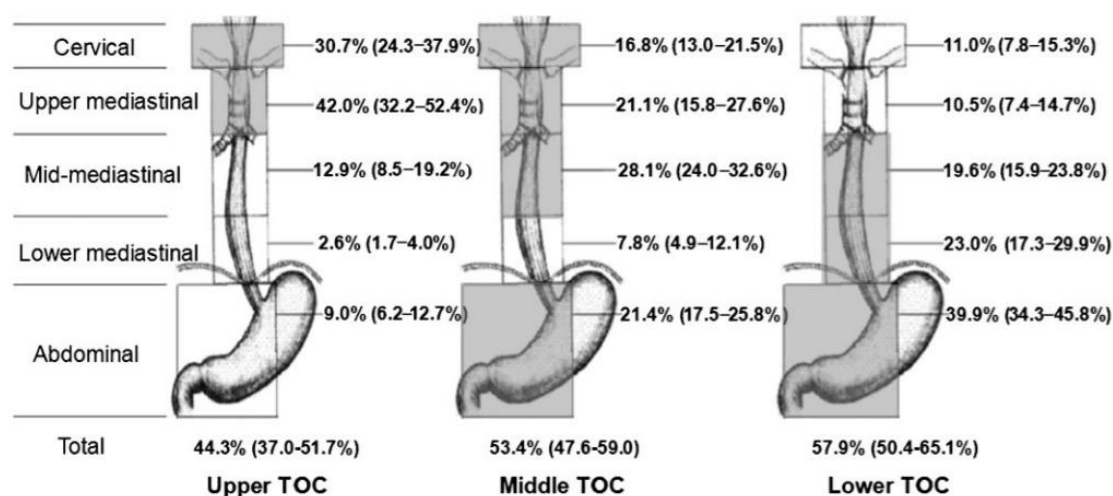
### **1.13.2.2. CTVn: DELIMITACIÓ DE LES ÀREES DE RISC GANGLIONAR**

No hi ha un ferm consens sobre el volum clínic ganglionar a tractar. El 2010 es va publicar l'anàlisi del patró d'afectació ganglionar i la seva implicació en la delimitació de volums de RT<sup>135</sup> sobre 1.077 pacients xinesos amb carcinoma escamós de l'esòfag toràcic. L'estadificació preoperatòria estava feta amb EUS, TC i PET TC. Es va observar afectació ganglionar macroscòpica per tècniques d'imatge en 327 dels 1.077 pacients, essent positius en l'anàlisi patològica definitiva en 507 dels pacients. Els autors van recomanar que per als tumors toràcics superiors el CTVn estiguessin inclosos des dels ganglis paraesofàgics cervicals i supraclaviculars, fins a l'àrea subcarinal. Per als tumors esofàgics del terç inferior en el CTVn s'haurien d'incloure des de la carina fins a l'artèria gàstrica esquerra. I per als tumors toràcics del terç mitjà es recomanava considerar la irradiació àmplia dels ganglis mediastínic, personalitzant els volums en funció de l'estat general del pacient.

Del mateix grup del treball anterior es va publicar el 2015 un atlas de delimitació de CTVn<sup>136</sup> amb les àrees ganglionars detallades segons la classificació de la Japanese Esophageal Society. En aquest treball es recomanaven volums de tractament similars als recomanats anteriorment, fent especial incidència en la consideració dels camps de

RT en funció de la longitud i infiltració en profunditat del tumor, així com l'aplicació personalitzada en pacients majors de 60 anys.

El 2012 Ding *et al.*<sup>137</sup> van publicar una metanàlisi de 45 estudis observacionals (4 estudis europeus) i 18.415 pacients inclosos, on s'estudiava la taxa d'afectació ganglionar de pacients amb càncer d'esòfag toràcic, el 97,4% amb carcinoma escamós. Consideraven un alt risc d'afectació ganglionar aquelles àrees amb una probabilitat de metàstasis > 15%, i es van definir 5 àrees que s'haurien d'incloure en el CTVn en funció de la localització anatòmica del tumor i del risc d'afectació d'aquestes.



**Fig. 7** Taxa acumulada de risc de metàstasis (IC 95%) en cinc regions ganglionars pel carcinoma d'esòfag toràcic. Les àrees ombrejades representen les àrees de risc d'afectació metastàtica ganglionar > 15%<sup>137</sup>. TOC: toracic oesophageal cancer.

A la guia sobre delimitació de volums per IMRT comentada al capítol anterior<sup>134</sup> es recomana que per a tumors superiors (per sobre de la carina) s'incloguin en el CTVn les fosses supraclaviculars bilaterals, les cadenes paratraqueals altes i baixes, els ganglis periesofàgics i anteriorment els ganglis prevasculars. Per a tumors distals la recomanació inclou els ganglis periesofàgics (inclosos normalment amb l'extensió radial del CTVt), els ganglis de la curvatura menor gàstrica (o lligament gastrohepàtic) i els ganglis de l'àrea del tronc cel·fàc.

Hi ha, però, una àmplia controvèrsia sobre la necessitat de la irradiació ganglionar electiva (ENI, de l'anglès *elective node irradiation*) on estarien incloses les àrees ganglionars de risc de malaltia microscòpica, amb l'objectiu de millorar la taxa de recidives ganglionars amb un suposat impacte positiu a la supervivència, o si seria suficient la irradiació de les àrees ganglionars afectades (IFI, de l'anglès *involved field irradiation*) segons les dades clíniques, endoscòpiques i radiològiques de què es disposa

en el moment del diagnòstic, per evitar grans volums de radiació que poguessin condicionar un augment de toxicitat amb el conseqüent impacte negatiu en la qualitat de vida i fins i tot en la supervivència del pacient.

Sobre la indicació i els resultats de tècnica ENI o IFI s'han publicat diferents articles que defensen una o altra modalitat, i la majoria dels treballs publicats estan realitzats sobre dades de població oriental i en pacients amb carcinoma escamós d'esòfag.

Una metanàlisi publicada el 2018<sup>138</sup> analitzava 10 treballs (2 dels quals prospectius aleatoritzats) amb 1.348 pacients diagnosticats de carcinoma escamós d'esòfag on no es van trobar diferències significatives en el control local ni en la supervivència a 1, 2 i 3 anys en funció de si la tècnica emprada era ENI o IFI. L'ENI tampoc no va aconseguir reduir el risc de recidiva tumoral fora del camp de tractament ni la progressió a distància. Tanmateix, la incidència d'esofagitis grau  $\geq 3$  i de pneumonitis grau  $\geq 3$  va ser significativament més baixa en els pacients tractats amb IFI.

En sentit contrari, posteriorment s'ha publicat per Li *et al.*<sup>139</sup> l'anàlisi retrospectiva de 471 pacients, on s'aposta per la irradiació ENI utilitzant tècniques d'IMRT per l'administració de la RT, en carcinomes escamosos d'esòfag. Dels 471 pacients avaluats, 157 havien rebut tractament amb ENI i 314 amb IFI. Després d'una mediana de seguiment de 92,9 mesos la SG a 1, 3 i 5 anys va ser de 77,1%, 42% i 26,1% respectivament al braç d'ENI vs. 73,2%, 32,2% i 19% respectivament al braç d'IFI ( $p=0,02$ ). A l'anàlisi multivariada un dels factors pronòstics favorables per la supervivència a 5 anys era haver rebut tècnica d'ENI. Quant a toxicitat, no es van observar diferències significatives en l'aparició d'esofagitis ni pneumonitis aguda ni crònica utilitzant IMRT. A l'anàlisi per subgrups es va observar que els pacients amb N+ tractats amb RT exclusiva amb tècnica d'ENI tenien millor supervivència a 5 anys que aquells de les mateixes característiques tractats amb IFI (22% vs. 13,2% respectivament  $p=0,033$ ).

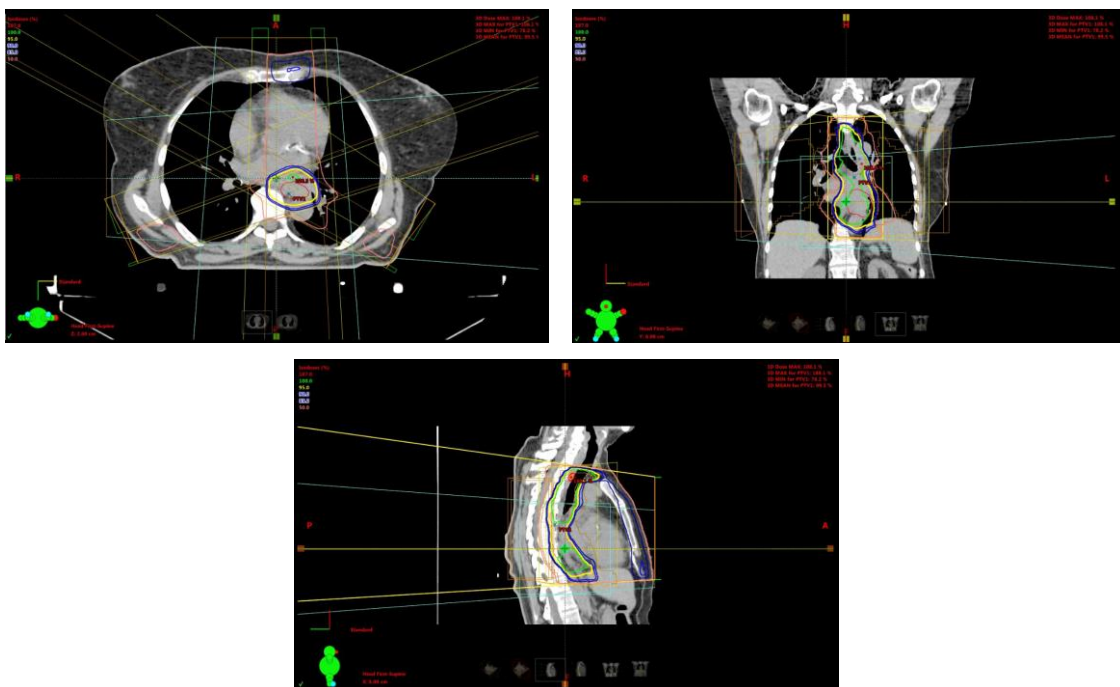
Els anteriors treballs analitzen únicament pacients amb carcinoma escamós d'esòfag. En un article de revisió de RT en adenocarcinomes de la UGE es recomana, com a mínim, la inclusió en el CTVn dels ganglis paraesofàgics inferiors, paracardials, de la curvatura menor i el lligament gastrohepàtic<sup>140</sup>.

## 1.14. TÈCNIQUES DE TRACTAMENT AMB RT

En el moment actual disposem de diferents tècniques per al tractament amb RT del càncer d'esòfag. Encara que la 3D-CRT és considerada la tècnica estàndard, amb més freqüència utilitzada i requisit mínim en els assajos clínics actuals, els nous avenços en

la tecnologia aplicada al tractament del càncer han d'oferir-se als pacients sempre que estiguin disponibles, en la recerca d'allò que sigui més beneficiós per al pacient en termes de control de la malaltia i/o reducció de la toxicitat.

La 3D-CRT va ser la primera tècnica en què es va utilitzar la TC per a definició dels volums de tractament, dels òrgans de risc i per a la planificació del tractament. La forma de cada camp de radiació s'adapta a la forma del PTV mitjançant blocs de cerrobend o amb un col·limador multilàmines.

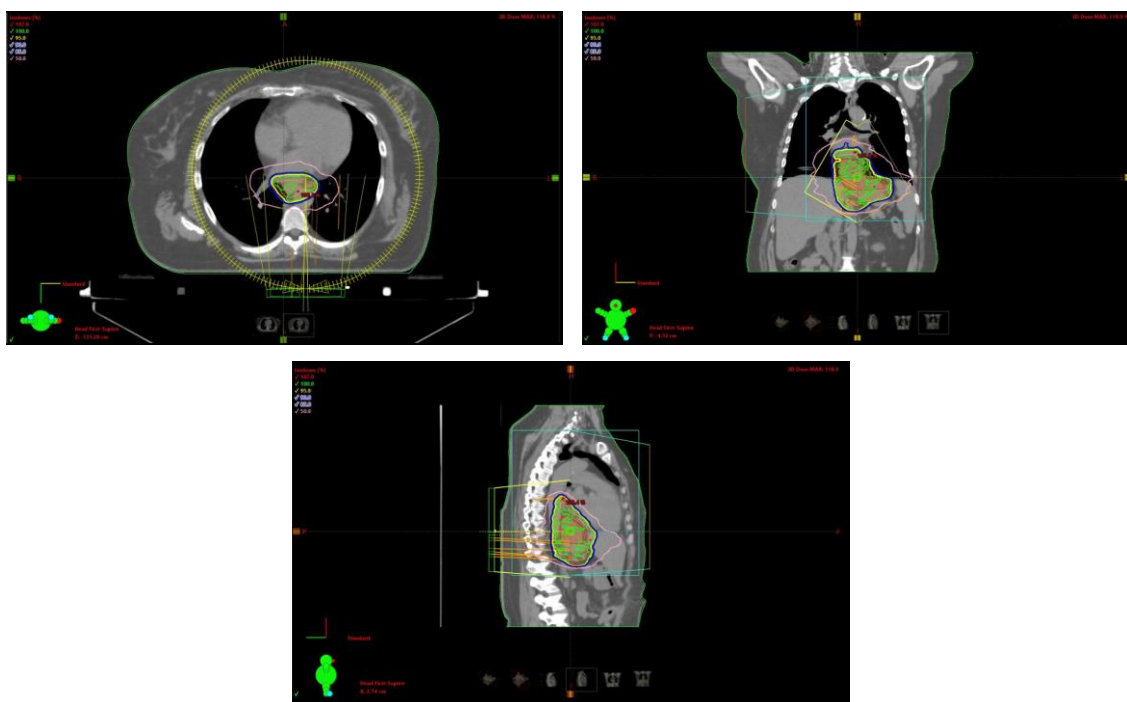


**Fig. 8** Imatges d'axial, coronal i sagital d'una dosimetria 3D-CRT.

La IMRT és una tècnica d'irradiació que millora la conformació del volum de tractament, i s'hi adapta de manera més precisa. Aquesta tècnica consisteix a modular la intensitat de la radiació del camp de tractament (fluència variable) per adaptar-se de manera precisa a la forma tridimensional del volum a tractar. La fluència variable només pot aconseguir-se mitjançant un col·limador multilàmines. Cal destacar que els camps de radiació de la IMRT tenen posicions fixes en l'espai i el seu nombre està entre 3 i 9 camps distribuïts al voltant del pacient, de manera no necessàriament equidistant ni coplanar.

La VMAT és una tècnica d'irradiació evolucionada de la IMRT<sup>141</sup>. Té com a principi la modulació de la intensitat de la radiació, fluència variable, però incorpora el moviment rotatori del feix al voltant del pacient de manera contínua. La VMAT pot aconseguir distribucions de dosis més conformades que la IMRT i amb una millor protecció dels

òrgans sans. Si la comparem amb les tècniques 3D-CRT i IMRT, la VMAT aconseguirà la millor conformació i homogeneïtat d'irradiació dels volums a tractar així com una millor protecció dels òrgans sans que es troben al voltant del PTV.



**Fig. 9** Imatges d'axial, coronal i sagital d'una dosimetria VMAT.

Dins de les tècniques emergents, però no disponible en el nostre sistema sanitari en el moment actual, la protonteràpia utilitza un feix de protons per penetrar al teixit. La dosi augmenta mentre la partícula penetra al teixit, fins a un màxim (el pic de Bragg) que es produeix prop del final del rang de la partícula, i després cau a (gairebé) zero. L'avantatge d'aquest perfil de deposició d'energia és que es deposita menys energia al teixit sa que envolta el volum a tractar.

En els tumors esofàgics, especialment els situats al terç inferior esofàgic o a la UGE, és important considerar el desplaçament del PTV provocat per la respiració (excursió respiratòria). Les tècniques de control del moviment respiratori com el *gating*, la inspiració forçada, la compressió abdominal, i fins i tot la col·locació de marques fiducials per a la realització de RT guiada per la imatge, podrien aconseguir la reducció dels marges necessaris per cobrir el moviment intern del volum a tractar<sup>140 141</sup>.

Per corroborar que la millora en les tècniques de RT s'acompanya d'un benefici clínic en termes d'augment de control de la malaltia i la supervivència, i/o de reducció de la toxicitat, ens trobem amb diferents articles que les comparen.

El 2012 es va publicar l'anàlisi retrospectiva de 676 pacients tractats amb intenció preoperatòria a MD Anderson Cancer Center<sup>142</sup> amb 3D-CRT (413 pacients) o amb IMRT (263 pacients). Mitjançant un mètode de probabilitat inversa ponderada per corregir els possibles biaixos d'una comparació no aleatoritzada, es va observar una millora en la SG en el grup de pacients tractats amb IMRT respecte a 3D-CRT (HR 0,72  $p < 0,001$ ) i una reducció del risc de recidiva LR ( $p=0,0038$ ), sense aconseguir demostrar la superioritat d'una tècnica envers l'altra si s'avaluava la mortalitat específica per càncer. Per contra, Freilich *et al.*<sup>143</sup> no van trobar diferències en la SG ni en la SLP quan va avaluar retrospectivament els resultats dels pacients tractats amb 3D-CRT o amb IMRT. La IMRT, però, va aconseguir una reducció estadísticament significativa en la toxicitat grau  $\geq 3$  no hematològica respecte als pacients tractats amb 3D-CRT. En la mateixa línia, Haefner *et al.*<sup>144</sup> van publicar una mediana de SG de 42 mesos al grup d'IMRT i de 18 mesos al grup de 3D-CRT, sense que aquesta diferència arribés a la significació estadística. Els pacients del grup de IMRT tenien tumors més proximals i la dosi rebuda era superior a la dels pacients tractats amb 3D-CRT, sent les dosis altes un factor predictiu de control local en l'anàlisi univariable.

La IMRT ha estat molt utilitzada en tumors de l'esòfag cervical, clàssicament inoperables, amb la intenció d'escalar la dosi amb protecció òptima dels òrgans de risc, però tampoc en aquest escenari la millora respecte a tècniques 3D-CRT no ha pogut ser demostrada, amb publicacions que reporten beneficis significatius en la SG a 3 anys per als pacients tractats amb IMRT<sup>145</sup> i altres treballs que no troben diferències en la supervivència ni control local del tumor<sup>146</sup>. La tècnica de *boost* integrat simultani (SIB) administrat mitjançant IMRT també ha estat utilitzada en el tractament amb QTRT radical de tumors esofàgics localment avançats, amb l'objectiu d'augmentar la dosi total rebuda pel tumor, sense incrementar el temps total de tractament. Un estudi fase I/II publicat darrerament<sup>146</sup> ha reportat una toxicitat esofàgica en forma d'estenosi que requereix dilatació en el 37% dels pacients, amb una taxa de control local i de SG superior a una cohort de pacients de les mateixes característiques tractada amb RT a dosis i tècniques convencionals.

Quant als beneficis de la VMAT respecte la IMRT, i segons treballs de comparacions dosimètriques d'ambdues tècniques, la VMAT aconsegueix una major cobertura del PTV amb un augment de les dosis baixes a pulmó i sense diferències significatives en les dosis rebudes pel cor respecte IMRT segons el treball de Lin *et al.*<sup>147</sup> essent equivalents les dosis baixes rebudes a pulmó i cor, les complicacions postquirúrgiques i les taxes de control i supervivència segons el publicat per Xu *et al.*<sup>148</sup>.



## 1.15. TOXICITAT ASSOCIADA A LA IRRADIACIÓ

Els efectes secundaris de la RT associada o no a QT en el tractament del càncer d'esòfag comprometen la qualitat de vida del pacient i en ocasions la seva supervivència. És per això que el coneixement d'aquests i el control de les variables associades ajuden a minimitzar el risc de la seva aparició.

Les toxicitats més freqüentment associades al tractament del càncer d'esòfag són:

**Pulmonar**: Els pulmons són molt sensibles als efectes deleteris de la radiació. La pneumonitis induïda per la RT és un efecte secundari ben conegut, que pot estar relacionat amb la dosi, l'extensió del camp de tractament i l'ús de QT seqüencial o concomitant (sobretot taxans en el cas del càncer d'esòfag). La majoria de dades dosimètriques conegudes procedeixen d'estudis de RT en càncer de pulmó, i la variable millor establerta per a la predicció de risc de pneumonitis és el V20<sup>149</sup> (que correspon al volum de pulmó sa que rep  $\geq 20$  Gy), sense oblidar altres factors com V5 (volum de pulmó sa que rep  $\geq 5$  Gy) i dosi mitjana pulmonar (LMD). Ja el 1999 Graham *et al.*<sup>150</sup> van descriure l'associació entre el risc de desenvolupar pneumonitis grau  $\geq 2$  i el V20 en pacients tractats amb 3D-CRT per càncer de pulmó no de cèl·lula petita (entre 0% risc per V20 < 22% i 36% de risc per V20 > 40%). També en estudis de càncer de pulmó la DMP/LMD  $\geq 10$  Gy es va veure associada a un risc de pneumonitis  $\geq 2$  del 45,6% en pacients tractats amb QT, RT i IQ en càncer de pulmó no de cèl·lula petita<sup>151</sup>, i en una sèrie de pacients amb limfoma tractats amb RT mediastínica, tant la DMP  $\geq 13,5$  Gy com el V5  $\geq 55\%$  van ser factors predictius de pneumonitis<sup>152</sup>. En treballs publicats sobre càncer d'esòfag apareixen també aquestes variables dosimètriques, i tant el V5  $\leq 65\%$  com el V20  $\leq 25\%$  es van associar a disminució del risc de pneumonitis grau  $\geq 2$  a l'anàlisi multivariada publicada per Shaikh *et al.* el 2016<sup>153</sup>.

**Cardíaca**: La toxicitat cardíaca ha estat menys estudiada que la toxicitat pulmonar associada a RT en el càncer d'esòfag, probablement per ser considerada una toxicitat tardana associada al tractament, en un tumor en el qual la probabilitat de supervivència a llarg termini és baixa. Els tipus més freqüents són el vessament pericardíac, la isquèmia i la insuficiència cardíaca. En una revisió de la bibliografia publicada el 2015<sup>154</sup> s'estimava que la toxicitat cardíaca grau  $\geq 3$  apareixia entre un 5,8% i un 11,1% dels pacients, la majoria dels tractaments de RT associada a QT i predominantment amb tècniques de 3D-CRT. Quan s'investigava la relació dels paràmetres dosimètrics amb l'aparició de toxicitat, el factor pronòstic més rellevant per al desenvolupament de vessament pericardíac va ser el V30 (volum de pericardi sa que rep  $\geq 30$  Gy) > 46%<sup>155</sup>,

les àrees de dosis altes de RT (> 45 Gy) s'associaven a àrees d'isquèmia en els estudis funcionals dirigits sense observar alteracions de la fracció d'ejecció ventricular<sup>156</sup>, i la toxicitat cardíaca grau  $\geq 3$  (simptomàtica segons l'escala de la CTCAE v.3 utilitzada a aquest treball) va aparèixer en un 14% de pacients amb un  $V20 > 70\%$ <sup>157</sup>.

**Esofàgica**: La toxicitat esofàgica en la seva presentació aguda o crònica (estenosi esofàgica) ha estat molt estudiada en treballs de RT en càncer de pulmó. Sembla que les dosis baixes a un gran volum esofàgic estarien relacionades amb l'esofagitis aguda, i les dosis altes podrien comprometre l'estenosi crònica secundària a la irradiació. Encara que les dades reportades són variables en funció dels estudis, un  $V50 \geq 40\%$  augmentaria el risc d'esofagitis aguda  $\geq G2$ <sup>158</sup>. El risc d'esofagitis es veuria incrementat amb l'ús de QT concomitant i amb els tractaments hiperfraccionats. Així, un  $V5 \geq 74\%$  i un  $V45 \geq 37,5\%$  van comportar un risc d'esofagitis aguda i crònica (amb necessitat de dilatació) en el 44,4% i 13,7% respectivament dels pacients tractats amb RT hiperfraccionada associada a QT per càncer de pulmó<sup>159</sup>. L'estenosi esofàgica, com a complicació crònica més greu, ha estat relacionada amb l'afectació circumferencial del tumor en el moment del diagnòstic<sup>160</sup>. Emami *et al.*<sup>161</sup> van estimar que la dosi a partir de la qual el 5% dels pacients podrien desenvolupar estenosi esofàgica crònica  $\geq G3$ , era de 60 Gy en > 30% de l'esòfag, i la majoria d'estudis estimen aquest risc amb una dosi mitjana esofàgica > 34 Gy<sup>162</sup>.

## 1.16. FACTORS PRONÒSTICS

Es considera un factor pronòstic una situació del pacient o del tumor que es pot utilitzar per calcular la probabilitat de control o recaiguda de la malaltia.

Hi ha diferents factors pronòstics clínics considerats als estudis de càncer d'esòfag. L'edat no s'ha demostrat com a factor pronòstic per a la SG a igualtat de tractament indicat, i només alguns estudis han mostrat una supervivència superior en les dones tractades per un adenocarcinoma d'esòfag<sup>163</sup>.

La pèrdua de pes ha estat reportada com un factor de mal pronòstic a diferents treballs. Stahl *et al.* a 2005<sup>164</sup> van concloure que la pèrdua de pes > 10% era l'únic factor associat a pitjor SG en l'anàlisi multivariable en pacients tractats amb QT, resultats similars van ser publicats per Créhange *et al.*<sup>165</sup> a 2006 per pacients tractats amb QTRT, i Shen *et al.*<sup>166</sup> va publicar darrerament que la pèrdua de pes impactava negativament en la SG només per aquells pacients en estadis inicials (T1 o T2).

Trobem en la bibliografia treballs en què s'observen diferències quant a resposta i comportament dels tumors esofàgics, en funció de la seva histologia. Segons un treball publicat per Mariette *et al.* el 2005<sup>167</sup> en el moment de la seva presentació, els adenocarcinomes ho feien en estats més avançats i amb més afectació ganglionar, la probabilitat d'assolir RCp era inferior després de tractament neoadjuvant, i tant les taxes globals de recidives locoregionals com la disseminació a distància eren majors comparats amb els carcinomes escamosos. Si s'analitza el pronòstic en funció de la histologia i la RCp després de tractament preoperatori, s'observa que la SG millora significativament per aquells pacients amb adenocarcinoma que han obtingut RCp respecte a pacients amb adenocarcinoma sense RCp, però aquesta millora en SG no assoleix la significació estadística si es tracta de RCp en pacients amb carcinomes escamosos, segons les dades publicades pel grup d'Ajani *et al.*<sup>168</sup>. Si s'analitza la SG en funció del tractament preoperatori rebut i el tipus histològic, Stiles *et al.*<sup>169</sup> van reportar a la seva revisió que no hi havia diferències en la supervivència específica per càncer si s'administrava QT o QTRT preoperatòria en el cas dels adenocarcinomes, però la QTRT millorava aquesta supervivència respecte a QT preoperatòria sola si es tractava de carcinomes escamosos.

La resposta patològica ha estat àmpliament estudiada com a factor pronòstic en el càncer d'esòfag. Hi ha diferents estudis adreçats específicament a avaluar l'associació de la resposta i la supervivència en carcinoma escamós tractat amb QTRT preoperatòria<sup>170</sup> o QT exclusiva preoperatòria<sup>86</sup>, que troben un augment de la supervivència per aquells pacients que assoleixen resposta completa després de tractament neoadjuvant. De la mateixa manera, en els adenocarcinomes esofàgics i en altres adenocarcinomes del tracte gastrointestinal s'ha trobat una relació positiva entre resposta completa i supervivència independentment del tipus de tractament neoadjuvant utilitzat<sup>171</sup>.

L'afectació ganglionar és un altre factor pronòstic important en el càncer d'esòfag<sup>172</sup>. En un treball publicat per O' Riordan *et al.*<sup>173</sup> la mediana de supervivència dels pacients amb 1 gangli afectat va ser de 17 mesos, de 13 mesos per afectació de 2-3 ganglis i de 9 mesos si s'observaven  $\geq 4$  ganglis positius ( $p < 0,001$ ). A més a més, en aquells pacients amb un únic gangli afectat que havien rebut QTRT preoperatòria, la SG a 5 anys era equiparable als pacients pN0. Altres treballs com el de Mariette *et al.*<sup>174</sup> van concloure que l'afectació ganglionar era factor de mal pronòstic, després d'observar que la SG a 5 anys en pacients amb  $> 4$  ganglis afectats era del 8% vs. 53% per aquells pacients amb  $\leq 4$  ganglis positius ( $p < 0,001$ ). També en aquest treball es va examinar el pes de la ràtio d'afectació ganglionar (nombre de ganglis afectats sobre el total de ganglis examinats),

i es va calcular que si era  $> 0,2$  s'observava un a SG a 5 anys del 22% vs. 54% per aquells amb ràtio  $\leq 0,2$ ) ( $p < 0.001$ ), incidint en la importància de la ràtio com a factor pronòstic sobretot en pacients amb limfadenectomia insuficient ( $< 15$  ganglis examinats). En altres publicacions, com la de Bogoevski *et al.*<sup>175</sup>, on el punt de tall de la ràtio s'estableix en 0,11, aquesta es va comportar a la regressió de Cox com el factor pronòstic independent més important per la supervivència en aquells pacients amb ganglis positius.

## **HIPÒTESIS I OBJECTIUS**

---



## **2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS**

### **HIPÒTESIS**

**A.** La supervivència dels pacients tractats amb QTRT ve determinada per l'efectivitat inicial del tractament, mesurada en la taxa de resposta patològica en els pacients que reben tractament de QTRT preoperatòria (grup A), o clínica (endoscòpica / radiològica / metabòlica) en els pacients que reben tractament de QTRT exclusiva sense cirurgia (grup B).

**B.** Hi ha relació entre el volum del camp de tractament amb el patró de recidiva tumoral considerant els marges al voltant del tumor i el tipus d'irradiació ganglionar.

**C.** La toxicitat associada al tractament està relacionada amb la dosi de RT rebuda en un determinat volum d'òrgan de risc, i interpretada mitjançant l'anàlisi del DVH.

## **OBJECTIU PRINCIPAL**

**A.1.** Avaluar l'efectivitat del tractament amb QTRT de les neoplàsies esofàgiques mitjançant l'estudi de la SG, SCE, SLP, SLR locoregional i SLM en funció de la resposta obtinguda amb el tractament administrat en els pacients del grup A en els quals s'administra QTRT amb intenció preoperatòria, i en els pacients del grup B en els quals s'administra el tractament amb finalitat exclusiva, sense cirurgia posterior. L'efectivitat del tractament es mesurarà amb l'estudi de la taxa de respostes patològiques completes al grup A i la taxa de respostes clíniques completes al grup B.

## **OBJECTIUS SECUNDARIS**

**A.2.** Avaluar altres factors pronòstics coneguts i el seu impacte en els diferents tipus de supervivències estudiades en la nostra sèrie de pacients.

**B.1.** Avaluar si el volum de tractament amb RT, considerant els marges aplicats sobre la malaltia macroscòpica primària (marges GTV-CTV, CTV-PTV i GTV-PTV), està relacionat amb el patró de recidiva local.

**B.2.** Avaluar si el tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI) està relacionat amb el patró de recidiva ganglionar.

**C.** Avaluar la toxicitat associada a la irradiació en funció dels volums tractats, de la tècnica d'irradiació emprada i de la dosi de RT administrada.



## **MATERIAL I MÈTODES**

---



### **3. MATERIAL I MÈTODES**

#### **3.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA**

Es van analitzar de manera retrospectiva els pacients amb diagnòstic histològic confirmat de carcinoma escamós o adenocarcinoma d'esòfag i tractats amb RT associada o no a QT, amb intenció preoperatòria o radical sense IQ, entre els anys 2007 i 2017, al Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Institut Català d'Oncologia de Badalona. S'hi van incloure també aquells pacients que, sent estadis avançats al diagnòstic, van assolir resposta completa de les metàstasis després de QT i als quals es va oferir un tractament de QTRT amb intenció radical sobre la malaltia locoregional restant. Es van excloure de l'anàlisi els pacients tractats amb RT amb intenció pal·liativa.

#### **3.2. PROCÉS DE RECOLLIDA DE DADES**

Es va disposar de la història clínica accessible per a la seva consulta a SAP Assistencial i HC3 (Història Clínica Compartida a Catalunya) i les dades dosimètriques van ser recollides del sistema de planificació Oncentra Masterplan 3.2 (Elekta®) i del sistema de planificació Eclipse 15.5 (Varian®). Per als càlculs realitzats amb Oncentra Masterplan 3.2 es va fer servir l'algoritme PCB amb correcció per inhomogeneïtats, i en el planificador Eclipse 15.5 l'algoritme emprat va ser AAA en les versions 10 i 13. En ambdós planificadors, l'anàlisi estadística es va fer a partir de l'estudi dels diagrames de dosi volum (DVH) dels òrgans delineats.

De la història clínica es van recollir variables epidemiològiques, dades clíniques dels pacients, característiques del tumor, proves de diagnòstic inicial, tipus de tractament administrat (tipus de QT, dosi i fraccionament de RT, àrees ganglionars incloses en els camps de tractament, marges aplicats sobre els volums de tractament i dosis rebudes pels diferents volums corresponents a òrgans de risc), toxicitat aguda i crònica, proves d'imatge i anatomopatològiques per a l'avaluació de la resposta, estudi de recidives i supervivència.

### **3.3. ESTUDI DIAGNÒSTIC**

Es van recollir els resultats de les següents proves diagnòstiques realitzades:

- FGS: Tots els pacients disposaven d'una FGS de sospita diagnòstica de neoplàsia, i tots els pacients tenien confirmació histològica de malignitat prèvia a l'inici del tractament oncològic proposat.
- TC toracoabdominal per a millor estadificació tumoral locoregional i a distància.
- EUS per a una millor estadificació locoregional.
- <sup>18</sup>F-FDG PET-TC per una millor caracterització de la neoplàsia, i per a la planificació dels volums de RT.
- FBS, indicada en aquells tumors situats per sobre de la carina, amb l'objectiu de descartar infiltració traqueal.

### **3.4. TRACTAMENT ADMINISTRAT**

Tots els pacients es van presentar a un comitè multidisciplinari de tumors des d'on, després de valorar la història clínica i les proves diagnòstiques de manera individualitzada, es va fer una proposta de tractament ajustada a l'estadi del tumor i les característiques del pacient.

Després d'explicar la proposta terapèutica i els efectes secundaris esperats, els pacients van signar un consentiment informat acceptant el tractament.

A tots els pacients se'ls va realitzar planificació de tractament mitjançant TC en la posició de tractament diari (sistema d'immobilització Posirest™ de SinMed®). Es van tatuar a la pell tres punts de centratge (un anterior i dos laterals) per a posicionament diari. En aquells pacients amb tumors esofàgics cervicals es va utilitzar una màscara termoplàstica d'immobilització cranial i cervical per assegurar una correcta reproducció del posicionament durant les sessions diàries de tractament. L'administració de contrast endovenós es va realitzar a criteri del metge responsable del tractament.

Per al disseny del tractament es va fer servir la informació de totes les proves diagnòstiques disponibles amb l'objectiu de la precisa delimitació dels volums a tractar.

La tècnica de RT utilitzada va ser 3D-CRT, IMRT o VMAT segons la disponibilitat temporal de cada tècnica i després d'avaluar el DVH òptim per al tractament en cada cas.

Es van confeccionar dues bases de dades per a l'anàlisi de tres subgrups de pacients en funció de la intenció del tractament:

- Preoperatòria (amb 67 pacients), quan s'indicava tractament neoadjuvant un cop valorat l'estadi tumoral final i les característiques clíniques del pacient.
- Radical sense cirurgia en tumors localment avançats sense metàstasis (amb 70 pacients), quan es descartava la cirurgia després d'avaluar l'extensió tumoral, les comorbiditats del pacient i/o la localització cervical que la contraindiquessin.
- Radical sense cirurgia en tumors avançats (amb 13 pacients), per a aquell subgrup de pacients que, malgrat tenir metàstasis en el moment del diagnòstic inicial, assolien resposta completa de la malaltia a distància i es proposava de manera personalitzada un tractament locoregional de consolidació sobre el tumor primari i ganglionar restant.

Anomenarem grup A el conjunt de pacients que van rebre tractament amb intenció preoperatòria (n=67). Anomenarem grup B el conjunt de pacients que van rebre tractament amb intenció radical sense IQ (n=83).

Per a l'anàlisi dels volums tractats amb RT, en els pacients en els quals el GTV no estava dissenyat a la TC de planificació, aquest es va dissenyar posteriorment, amb la informació de les dades i les imatges de les proves diagnòstiques corresponents. Tanmateix, no es va realitzar l'expansió de GTV a CTV en aquells pacients en els quals no estava definit a la TC de planificació, ja que es va considerar que la magnitud d'aquesta expansió era una decisió clínica de cada facultatiu responsable del cas. Es va mesurar el marge aplicat des del GTV al CTV i del CTV al PTV en els casos en què el CTV estava prèviament delimitat, i des del GTV al PTV en tots els casos, per a l'anàlisi posterior de les recidives locals en funció de l'extensió d'aquests.

Es van considerar ENI tots els tractaments on s'irradiaven àrees ganglionars amb afectació macroscòpica explícita i àrees ganglionars de risc, excepte aquelles àrees que estaven incloses en els camps de tractament per l'expansió automàtica del CTV al PTV (per exemple, els ganglis periesofàgics). Es va considerar IFI la irradiació exclusivament de les àrees ganglionars descrites com a patològiques a les proves diagnòstiques inicials, o les àrees ganglionars incloses en l'expansió automàtica dels volums de tractament. El tipus d'irradiació ganglionar (ENI o IFI) es va indicar a criteri del metge responsable. Per a l'anàlisi de les estacions ganglionars afectades es va adjudicar el número corresponent a l'estació ganglionar (segons la classificació IASLC inclosa en la setena edició TNM) considerant la descripció feta a TC i/o <sup>18</sup>F-FDG PET-TC de la localització de l'àrea ganglionar sospitosa d'afectació tumoral. De la mateixa manera, es

va revisar i descriure per a cada pacient el número de l'estació ganglionar inclosa en el PTV dissenyat pel tractament radioteràpic. Per classificar el tipus d'irradiació ganglionar en ENI o en IFI es va comparar la descripció de les àrees ganglionars afectades per les proves diagnòstiques inicials, amb les àrees efectivament tractades amb el PTV cobert per la isodosi del 95%. La classificació utilitzada per a l'anàlisi de la sèrie va ser el TNM 7th edition <sup>1</sup>, ja que abastava majoritàriament el període d'inclusió dels nostres pacients.

El grau de resposta patològica assolit després del tractament preoperatori es va avaluar segons la classificació de Mandard<sup>59</sup>.

Per a la valoració dels graus de toxicitat es va fer servir l'escala del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* versió 4.0 (NCI CTCAE v4.0)<sup>176</sup>.

### **3.5. ESTUDI DE LA SUPERVIVÈNCIA**

Es van avaluar les següents supervivències segons les definicions de l'Institut Nacional del Càncer<sup>177</sup>:

- Supervivència global (SG): Temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a l'últim control o mort per qualsevol causa.
- Supervivència causa específica (SCE): Temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a l'últim control o mort per tumor o toxicitat al tractament.
- Supervivència lliure de progressió (SLP): Temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a l'últim control o data del primer esdeveniment (considerat aquest com progressar/no fer resposta al tractament, o recaiguda locoregional, o recaiguda a distància, o mort per qualsevol causa).
- Supervivència lliure de recidiva locoregional (SLR locoregional): Temps transcorregut des de la resposta (data de cirurgia en el grup A, data de proves d'avaluació de resposta en el grup B) fins a la recaiguda local o ganglionar. Els pacients que no van recaure, o van presentar M1 sense recidiva locoregional, o van ser morts sense recidiva o estaven vius al darrer control, es van considerar com a censurats.
- Supervivència lliure de metàstasis (SLM): Temps transcorregut des de la resposta (data de cirurgia en el grup A, data de proves d'avaluació de resposta en el grup B) fins a l'aparició de M1. Els pacients que van presentar recidives locoregionals sense M1, o van ser morts sense M1 o vius sense M1, es van considerar com a censurats.

### **3.6. ESTUDI DE LES RECIDIVES**

En els pacients que van presentar recidiva local (a nivell de la paret de l'esòfag) aquesta es va delimitar a la TC de planificació inicial, i es va comparar amb els volums de RT tractats per comprovar si es tractava d'una recidiva en el camp de tractament de RT, d'una recidiva fora del camp de tractament de RT, o d'una recidiva marginal al camp de tractament de RT (definida com aquella recidiva situada a prop del PTV però per fora de la isodosi del 90%). En el cas de recidiva fora del camp de tractament de RT es va mesurar la distància del GTV a la recidiva.

En els pacients que van presentar recidiva ganglionar es va delimitar la localització de l'àrea ganglionar recidivada en la TC de planificació inicial, i es va comparar amb els volums de RT planificats per comprovar si es tractava d'una recidiva en el camp de tractament de RT, d'una recidiva fora del camp de tractament de RT, o d'una recidiva marginal al camp de tractament de RT (definida com aquella recidiva situada a prop del PTV però per fora de la isodosi del 90%). En el cas de recidiva ganglionar fora del camp de tractament de RT es va mesurar la distància del GTV al gangli recidivat en cas de recidiva única, o la distància al gangli més proper al GTV en cas d'afectació de diverses àrees ganglionars.

### **3.7. ESTUDI DE LA TOXICITAT**

Es va analitzar la toxicitat aguda (esofagitis, mucositis, emesi, diarrea, anèmia, leucopènia i trombopènia) durant el tractament, en funció del tipus administrat.

La toxicitat crònica al tractament (esofàgica, pulmonar i cardíaca) va ser analitzada en funció de la longitud del tumor, tipus d'irradiació ganglionar, volum de PTV, tècnica emprada de RT, dosi total de RT administrada, i anàlisi de dades dosimètriques procedents del DVH.

### **3.8. MÈTODES ESTADÍSTICS**

L'anàlisi dels resultats es va fer segons el concepte d'intenció del tractament.

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les característiques demogràfiques i clíniques basals, calculant-ne la mediana i el rang (mínim i màxim) per variables quantitatives i les freqüències i percentatges en cas de variables categòriques. L'associació entre aquestes variables i els diferents grups d'estudi es va estudiar amb la prova de la Chi-

quadrat per variables categòriques, i la comparació de medianes es va realitzar mitjançant el test de la mediana.

Les diferents supervivències definides (SG, SCE, SLP, SLR locoregional i SLM) es van estudiar mitjançant el mètode de Kaplan-Meier i es van comparar entre grups amb el test log-rank. Per estudiar, de manera univariable, la relació entre les diferents supervivències i les variables contínues d'interès es va fer servir el model de riscos proporcionals de Cox.

Per a la SG, SCE i SLE es va realitzar una anàlisi de supervivència multivariable, mitjançant el model de Cox de riscos proporcionals, considerant com a model inicial el que incloïa les variables que havien resultat estadísticament significatives a l'anàlisi univariable i les que es consideraven clínicament rellevants.

Es va estudiar també la SG i la SCE a partir de l'avaluació de la resposta. Es va realitzar l'anàlisi de supervivència univariable i multivariable considerant com a covariables la resposta assolida i el percentatge de reducció de SUVmax, emprant l'estimador de Kaplan-Meier i el model de riscos proporcionals de Cox.

Es va fer una anàlisi de les recaigudes locals i ganglionars considerant-les com a variables binàries, per estudiar la taxes d'aquestes recaigudes i possibles relacions amb variables basals. Aquestes relacions es van analitzar amb regressions logístiques binàries.

Els programaris estadístics emprats per a l'anàlisi estadística van ser l'SPSS (Statistical Package for Social Sciences ©) versió 24 i l'R v.3.5.2.

Es va considerar significació estadística si  $p < 0,05$ .



**RESULTATS**

---



## 4. RESULTATS

### 4.1. CARACTERÍSTIQUES BASALS

Es van analitzar 150 pacients amb neoplàsies d'esòfag tractades entre els anys 2007 i 2017.

La intenció del tractament amb QTRT va ser preoperatòria en 67 pacients (grup A) i radical sense cirurgia en 83 pacients (grup B). Entre els 83 pacients del grup B, un total de 13 (15,7%) eren inicialment estadi IV. Aquest subgrup de pacients va rebre tractament amb QTRT amb intenció radical sobre la malaltia locoregional restant, en assolir RC a les proves de valoració després d'un tractament amb QT exclusiva.

El 89% eren homes, l'edat mitjana va ser de 58 anys en el grup A (26-77 anys) i de 66 anys en el grup B (48-84 anys), i el 96% del global dels pacients presentaven un IK  $\geq$  70. No constava l'IK en 2 pacients del grup A i en 6 pacients del grup B.

Del total de la mostra el 69% dels pacients presentaven carcinomes escamosos (64% en el grup A i 73% en el grup B) i el 31% eren adenocarcinomes (36% en el grup A i 27% en el grup B).

A la taula 2 es mostren les característiques basals dels pacients avaluats segons la histologia i la intenció del tractament.

		GRUP A			GRUP B			P VALOR
		ESC	ADC	TOTAL	ESC	ADC	TOTAL	
<b>Total</b>		43 (64%)	24 (36%)	67 (100%)	61 (73%)	22 (27%)	83 (100%)	-
<b>Sexe</b>	<b>Home</b>	38 (88%)	22 (92%)	60 (90%)	54 (89%)	20 (91%)	74 (89%)	0,833
	<b>Dona</b>	5 (12%)	2 (8%)	7 (10%)	7 (11%)	2 (9%)	9 (11%)	
<b>Edat</b>		59 (29-77)	57 (26-76)	58 (26-77)	64 (48-84)	71 (48-84)	66 (48-84)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tabac (si+ex)</b>		39 (91%)	19 (79%)	58 (87%)	55 (90%)	19 (86%)	74 (89%)	0,466
<b>Alcohol</b>	<b>&lt; 100gr/d</b>	31 (72%)	18 (75%)	49 (73%)	30 (49%)	9 (41%)	39 (47%)	0,200
	<b>≥ 100gr/d</b>	10 (23%)	4 (17%)	14 (21%)	21 (34%)	3 (14%)	24 (29%)	
<b>Cardiopatia</b>		4 (9%)	2 (8%)	6 (9%)	7 (8%)	4 (5%)	11 (13%)	0,409
<b>Pneumopatia</b>		5 (12%)	3 (13%)	8 (12%)	13 (21%)	4 (18%)	17 (20%)	0,163
<b>Hepatopatia</b>		1 (2%)	1 (4%)	2 (3%)	12 (20%)	1 (5%)	13 (16%)	<b>0,010</b>
<b>DM</b>		6 (14%)	3 (13%)	9 (13%)	9 (15%)	9 (41%)	18 (22%)	0,191
<b>AP neoplàsia cap i coll</b>		6 (9%)	1 (1%)	7 (10%)	6 (8%)	-	6 (7%)	0,673
<b>AP altres neoplàsies</b>		5 (12%)	1 (4%)	6 (9%)	11 (18%)	2 (9%)	13 (16%)	0,358
<b>IK</b>	<b>60</b>	-	1 (4%)	1 (1%)	1 (2%)	1 (5%)	2 (2%)	0,101
	<b>70</b>	7 (16%)	1 (4%)	8 (12%)	16 (26%)	4 (18%)	20 (24%)	
	<b>≥ 80</b>	30 (70%)	22 (92%)	52 (78%)	41 (67%)	16 (73%)	57 (69%)	
<b>Mediana pèrdua pes (kg)</b>		5 (0-20)	5 (0-20)	5 (0-20)	4 (0-20)	3 (0-10)	4 (0-20)	0,997
<b>Pèrdua pes</b>	<b>&lt; 10%</b>	22 (51%)	17 (71%)	39 (58%)	33 (54%)	17 (77%)	50 (60%)	0,495
	<b>≥ 10%</b>	17 (40%)	6 (25%)	23 (34%)	20 (33%)	3 (14%)	23 (28%)	
<b>Longitud mediana tumor (mm)</b>		60 (17-100)	50 (20-89)	55 (17-100)	52 (20-122)	60 (30-90)	58,5 (20-122)	0,648
<b>Localització</b>	<b>cervical</b>	-	-	-	9 (15%)	-	9 (11%)	-
	<b>superior</b>	9 (21%)	1 (4%)	10 (15%)	22 (36%)	1 (5%)	23 (28%)	0,06
	<b>mitjà</b>	26 (60%)	4 (17%)	30 (45%)	21 (34%)	6 (27%)	27 (33%)	0,124
	<b>inferior</b>	8 (19%)	19 (79%)	27 (40%)	9 (15%)	15 (68%)	24 (29%)	0,143
<b>FBS patològica</b>		2 (5%)	1 (4%)	3 (4%)	11 (18%)	0	11 (13%)	<b>0,018</b>
<b>Mediana SUVmax</b>		14 (4,4-33)	10,15 (3,6-25)	12,7 (3,6-33)	14,55 (2,6-35,6)	14,17 (0-21,4)	14,2 (0-35,6)	0,152
<b>Estadi</b>	<b>I</b>	-	-	-	2 (3%)	1 (5%)	3 (4%)	-
	<b>II</b>	11 (26%)	6 (25%)	17 (25%)	9 (15%)	2 (9%)	11 (13%)	0,058
	<b>III</b>	32 (74%)	18 (75%)	50 (75%)	44 (72%)	12 (55%)	56 (67%)	0,338
	<b>IV</b>	-	-	-	6 (10%)	7 (32%)	13 (16%)	-

**Taula 2** Característiques basals dels pacients avaluats. ESC: Carcinoma escamós. ADC: Adenocarcinoma. DM: Diabetes mellitus. FBS: Fibrobroncoscòpia

Com es pot observar, els pacients del grup A eren significativament més joves que els del grup B, i entre els pacients del grup B es van comptabilitzar més pacients amb hepatopatia i amb alteració patològica de la FBS. Hi havia més pacients en estadi II al grup A, però la diferència observada amb els estadis II del grup B no va arribar a ser estadísticament significativa.

## 4.2. PROVES DIAGNÒSTIQUES

A tots els pacients se'ls va realitzar FGS diagnòstica i tots els pacients van tenir confirmació histològica de malignitat (carcinoma escamós o adenocarcinoma).

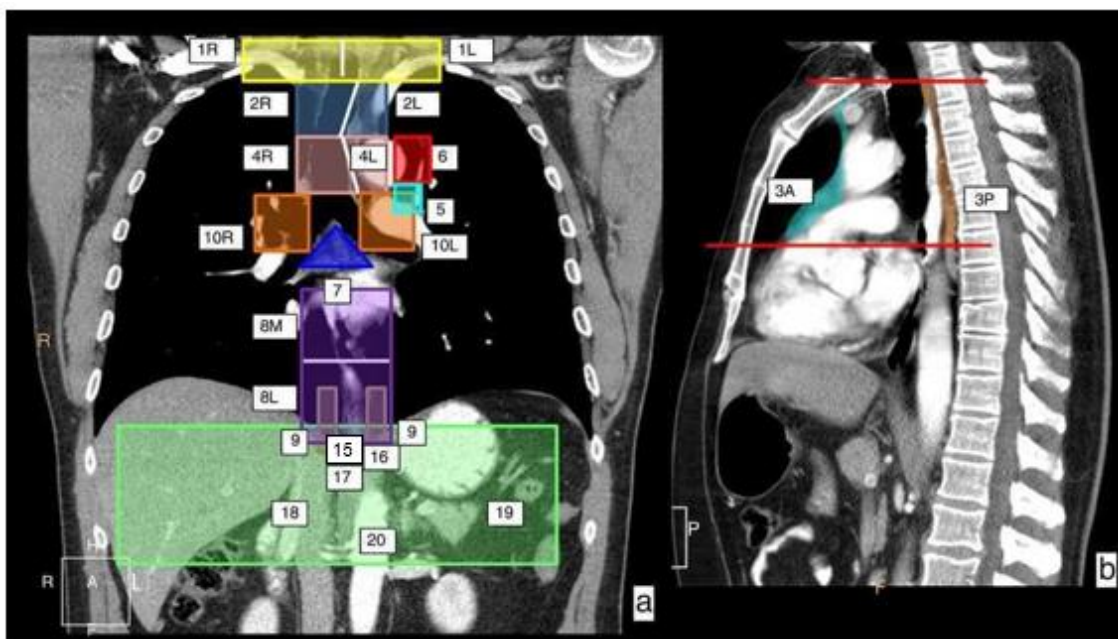
A 64 pacients (95%) del grup A se'ls va realitzar una TC, a 50 pacients (75%) una EUS, i a 66 pacients (98%) una <sup>18</sup>F-FDG PET-TC com a part de l'estudi d'extensió inicial. En 20 pacients (29%) del grup A es va realitzar FBS per tenir un tumor localitzat per sobre de la carina, i en 3 (15%) d'aquests es va informar de compressió de la tràquea sense infiltració d'aquesta. La resta de les FBS realitzades no van mostrar alteracions.

Entre els pacients del grup B, a 79 pacients (95%) se'ls va realitzar una TC, a 37 pacients (44%) una EUS, i a 78 pacients (94%) un <sup>18</sup>F-FDG PET-TC com a part de l'estudi d'extensió inicial. En 41 pacients (49%) es va realitzar FBS per tumor localitzat per sobre de la carina, observant en 11 pacients (22%) compressions de la tràquea pel tumor esofàgic, i en 2 pacients (4%) infiltració.

		Grup A		Grup B	
<b>FGS</b>		67 (100%)		83 (100%)	
<b>TC</b>		64 (95%)		79 (95%)	
<b>EUS</b>		50 (75%)		37 (44%)	
<b><sup>18</sup>F-FDG PET-TC</b>		66 (98%)		78 (94%)	
<b>FBS</b>	compressió	20 (29%)	3 (15%)	41 (49%)	11 (22%)
	infiltració		-		2 (4%)

Taula 3 Proves diagnòstiques basals.

La taxa d'afectació ganglionar avaluada per <sup>18</sup>F-FDG PET-TC s'esquematitza en la figura 10 i en la taula 4, segons la intenció del tractament, del subtipus histològic i de la localització del tumor primari.



**Fig. 10** Esquema sobre una TC toracoabdominal de les àrees de drenatge ganglionar en el càncer d'esòfag <sup>178</sup>.

			1R	1L	2R	2L	3	4R	4L	5	6	7	8	9	10R	10L	15	16	17	20	
Grup A	ESC	Sup	0%	0%	22%	0%	22%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
		Mitjà	0%	0%	15%	8%	0%	0%	4%	8%	12%	15%	42%	0%	0%	0%	0%	0%	31%	8%	0%
		Inf	0%	0%	13%	0%	0%	13%	0%	0%	0%	13%	38%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	13%
	ADC	Sup	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Mitjà	0%	0%	0%	0%	0%	25%	0%	0%	0%	25%	25%	0%	0%	0%	0%	0%	50%	0%	0%
		Inf	0%	0%	0%	5%	5%	5%	5%	11%	0%	0%	42%	0%	11%	0%	0%	0%	47%	21%	0%
Grup B	ESC	Cerv	0%	22%	44%	33%	22%	22%	11%	0%	0%	11%	22%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	0%	
		Sup	18%	14%	50%	27%	32%	14%	9%	9%	14%	14%	23%	5%	5%	5%	0%	0%	5%	5%	
		Mitjà	5%	14%	33%	29%	33%	19%	14%	19%	14%	43%	52%	5%	10%	10%	5%	0%	33%	5%	
		Inf	11%	33%	22%	22%	33%	22%	22%	33%	11%	22%	67%	0%	11%	22%	22%	0%	22%	0%	
	ADC	Sup	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Mitjà	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	17%	0%	33%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	0%	
	Inf	0%	7%	0%	0%	13%	13%	0%	7%	7%	7%	47%	0%	7%	0%	13%	7%	40%	13%		

**Taula 4** Distribució de l'afectació ganglionar observada per <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en els pacients analitzats. ESC: carcinoma escamós. ADC: adenocarcinoma. Sup: terç superior de l'esòfag. Mitjà: terç mitjà de l'esòfag. Inf: terç inferior de l'esòfag. En vermell es destaquen aquelles àrees ganglionars amb una freqüència d'afectació superior al 15%.

S'observa que, segons la informació del  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC, els pacients amb carcinoma escamós del terç superior del grup A no presentaven afectació de ganglis infradiafragmàtics i aquesta afectació era inferior al 15% al mateix tipus de tumor i terç entre els pacients del grup B. Els tumors de terç mitjà (tant carcinomes escamosos com adenocarcinomes) van tenir capacitat de disseminar a ganglis supradiafragmàtics i infradiafragmàtics. Els carcinomes escamosos de terç inferior del grup B van presentar afectació ganglionar de > 15% en pràcticament totes les àrees ganglionars descrites, i els carcinomes escamosos de terç inferior del grup A i els adenocarcinomes de terç inferior de l'esòfag van afectar principalment ganglis periesofàgics i infradiafragmàtics.

### **4.3. TRACTAMENT ADMINISTRAT**

El 88% (38 pacients) dels carcinomes escamosos del grup A van rebre RT hiperfraccionada (45 Gy en 30 fraccions) concomitant a QT, 35 pacients amb CDDP 30mg/m<sup>2</sup> i 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>, 2 pacients amb carboplatí AUC 2 i paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, i en un pacient no constava l'esquema de QT emprada. Tres pacients (7%) van rebre RT normofraccionada (50,4 Gy en 28 fraccions) associada a CDDP i 5-FU, i 2 pacients (5%) van rebre RT normofraccionada (41,4 Gy en 23 fraccions) concomitant a QT amb carboplatí i paclitaxel. La mediana de cicles administrats durant el tractament de RT va ser 4 (0-6).

Divuit pacients (75%) dels adenocarcinomes del grup A van rebre RT normofraccionada (50,4 Gy en 28 fraccions), i una mediana de 5 cicles (0-8 cicles) de QT, 17 pacients amb CDDP 30mg/m<sup>2</sup> i 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>, i 1 pacient amb carboplatí AUC 2 i paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>. Els 6 pacients restants (25%) van rebre RT hiperfraccionada (45 Gy en 30 fraccions) concomitant a CDDP 30mg/m<sup>2</sup> i 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> en 3 pacients. No consta tipus de QT en els altres 3 pacients.

Tots els pacients del grup B (61 pacients amb carcinoma escamós i 22 pacients amb adenocarcinoma) van ser tractats amb RT normofraccionada (1,8-2 Gy/fracció). La mediana de dosi rebuda en els carcinomes escamosos del grup B va ser de 59,4 Gy (12-70 Gy) i en els adenocarcinomes la mediana de dosi va ser de 54 Gy (24-60 Gy). En 4 pacients (5%), 2 carcinomes escamosos i 2 adenocarcinomes es va realitzar un tractament de RT exclusiva no associada a QT. Sobre el global dels pacients del grup B la mediana de cicles de QT administrats durant la RT va ser 5 (0-8). El tipus de QT més utilitzat en aquests va ser el CDDP i 5-FU (amb dosis que oscil·laven entre 30-80 mg/m<sup>2</sup> i 300-1000 mg/m<sup>2</sup> respectivament) en el 68% (54/79 pacients), carboplatí AUC 2 i

paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> en 15 pacients (19%), altres tipus o no constava esquema en 10 pacients (13%).

A la taula 5 s'esquematitzen les àrees ganglionars incloses en els camps de tractament amb RT en funció de la localització, histologia i intenció del tractament.

		1R	1L	2R	2L	3	4R	4L	5	6	7	8	9	10R	10L	15	16	17	20	
Grup A	ESC	Sup	0%	0%	44%	22%	67%	89%	100%	33%	44%	100%	100%	0%	11%	44%	0%	0%	0%	0%
		Mitjà	8%	8%	19%	23%	42%	27%	31%	19%	42%	88%	96%	19%	4%	19%	38%	35%	38%	15%
		Inf	0%	0%	13%	0%	13%	25%	13%	13%	13%	63%	88%	13%	13%	0%	50%	13%	38%	13%
	ADC	Sup	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Mitjà	0%	0%	0%	0%	50%	50%	25%	25%	25%	50%	100%	25%	0%	0%	0%	25%	50%	0%
		Inf	0%	0%	0%	0%	11%	5%	5%	11%	42%	21%	95%	32%	11%	5%	63%	42%	74%	32%
Grup B	ESC	Cerv	89%	78%	100%	100%	89%	56%	67%	78%	44%	22%	11%	0%	0%	11%	11%	0%	0%	0%
		Sup	64%	64%	91%	86%	100%	73%	77%	73%	64%	50%	82%	0%	9%	18%	5%	5%	0%	0%
		Mitjà	10%	19%	29%	33%	67%	38%	43%	52%	33%	86%	95%	19%	0%	24%	29%	19%	19%	10%
		Inf	11%	22%	22%	11%	67%	33%	22%	33%	33%	56%	100%	22%	0%	11%	67%	33%	56%	11%
	ADC	Sup	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Mitjà	0%	0%	100%	100%	67%	33%	33%	50%	33%	67%	100%	17%	17%	0%	67%	33%	33%	17%
Inf		0%	0%	7%	0%	7%	0%	7%	7%	53%	20%	100%	33%	7%	13%	93%	53%	60%	27%	

**Taula 5** Regions ganglionars incloses en els camps de tractament de RT segons intenció del tractament, histologia tumoral i localització de la neoplàsia. ESC: carcinoma escamós. ADC: adenocarcinoma. Sup: terç superior de l'esòfag. Mitjà: terç mitjà de l'esòfag. Inf: terç inferior de l'esòfag. En vermell es destaquen aquelles àrees ganglionars amb una freqüència de tractament superior al 15%.

Com es pot observar, els ganglis supraclaviculars es van tractar majoritàriament en els pacients del grup B (1R p=0,026, 1L p=0,001). Les àrees paratraqueals 2R, 2L, 3 i 4R (p=0,004, p=0,003, p<0,001 i p=0,023, respectivament) van ser incloses en major proporció en els camps de tractament dels pacients del grup B. El nivell 8 ganglionar es va tractar en la pràctica totalitat dels pacients, excepte en els carcinomes escamosos de terç superior del grup B. La irradiació dels ganglis infradiafragmàtics del nivell 15 es va observar sobretot en aquells tumors de terç inferior i mitjà de l'esòfag, de manera més evident en els adenocarcinomes del grup B (p=0,049).



A la taula 6 es descriuen esquemàticament les característiques dosimètriques i del tractament dels pacients avaluats

		Grup A (n=67)	Grup B (n=83)	p valor
Tècnica	3D-CRT	57	53	<b>0,003</b>
	IMRT/VMAT	10	30	
ENI		36 (54%)	48 (58%)	0,615
IFI		31 (46%)	35 (42%)	
Volum PTV (cc)		359 (85-1137)	366 (70-803)	1
Volum CTV (cc)		127 (36-769)	142 (20-615)	0,576
Volum GTV (cc)		38 (2-125)	30 (3-304)	0,475
Índex conformitat		1,1 (0,65-3,23)	0,99 (0,44-2,86)	0,074
V isodosi 95% (cc)		429 (85-3071)	334 (81-1168)	<b>0,009</b>
V5 pulmonar (%)		61 (22-100)	52 (11-100)	0,288
V20 pulmonar (%)		18 (3-38)	22 (1-36)	<b>0,026</b>
DMP (Gy)		21 (4-32)	16 (0-40)	0,159
V50 cor (%)		0 (0-17)	4 (0-50)	<0,001
V50 esòfag (%)		0 (0-77)	64 (4-99)	<0,001

Taula 6 Característiques dosimètriques i de tractament.

Tots els pacients del grup A van completar el tractament amb QTRT segons la dosi prevista de RT. Seixanta-un pacients (91%) del grup A es van sotmetre a IQ. D'aquests, en 59 pacients (97%) es va aconseguir una resecció macroscòpicament completa, i en 2 pacients es va desestimar la resecció en veure a l'acte quirúrgic infiltració bronquial. Els 2 pacients no resecats tenien un carcinoma escamós. El motiu per descartar IQ en 6 pacients va ser: progressió a distància de la malaltia detectada per <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en l'avaluació de la resposta en 3 pacients amb carcinoma escamós, que representa el 4,5 % dels pacients del grup A i 7% dels carcinomes escamosos del grup A, 2 morts per xoc sèptic d'origen respiratori en el context de neutropènia, i una recidiva d'un tumor de llengua en un pacient amb aquest antecedent. Tots els pacients amb adenocarcinoma inclosos en el grup A es van operar i el tumor va ser macroscòpicament resecat en l'acte quirúrgic.

En el grup B, un total de 8 pacients (9,6%) no van finalitzar el tractament segons s'havia planificat. Els motius van ser mort per toxicitat durant la QTRT en 4 pacients (xoc sèptic

d'origen respiratori en el context de neutropènia), mort per broncoaspiració en un pacient, ictus en un pacient, i en 2 pacients no constava el motiu de l'èxitus.

#### 4.4. TRACTAMENT DE SUPORT

Dels 44 pacients del grup A (38 carcinomes escamosos i 6 adenocarcinomes) que van realitzar tractament de RT hiperfraccionada concomitant a QT, el 41% van mantenir alimentació oral amb suplementos nutricionals pautats per la unitat de Dietètica, en el 36% es va confeccionar una jejunostomia d'alimentació i en el 23% es va col·locar una sonda nasogàstrica prèvia a l'inici del tractament. Dels 23 pacients del grup A (5 carcinomes escamosos i 18 adenocarcinomes) que van realitzar tractament de RT normofraccionada concomitant a QT, el 61% va mantenir alimentació oral amb suplementos, el 30% va requerir sonda nasogàstrica i en el 9% es va confeccionar una jejunostomia d'alimentació. Aquestes diferències no van ser estadísticament significatives ( $p=0,120$ ).

El tractament de suport nutricional entre els pacients del grup B es va distribuir de la següent manera: el 67% van mantenir nutrició oral amb suplementos, el 18% va precisar la confecció d'una jejunostomia d'alimentació, en l'11% es va procedir a la col·locació d'una sonda nasogàstrica, i el 3% va requerir nutrició parenteral total.

Segons es pot observar a la taula 7 un major nombre pacients del grup B van mantenir nutrició oral durant el tractament ( $p=0,01$ ) i les requeriments de SNG van ser més freqüents entre els pacients del grup A ( $p=0,03$ ).

	Grup A	Grup B	p VALOR
<b>Alimentació oral</b>	32 (48%)	56 (67%)	<b>0,01</b>
<b>SNG</b>	16 (24%)	9 (11%)	<b>0,03</b>
<b>Jejunostomia</b>	19 (28%)	15 (18%)	0,13
<b>NTP</b>	-	3 (4%)	-

**Taula 7** Tipus de nutrició segons el grup de tractament. SNG: Sonda nasogàstrica. NTP: Nutrició parenteral total.

#### 4.5. TOXICITAT AGUDA ASSOCIADA AL TRACTAMENT DE QTRT

A la taula 8 es descriuen les toxicitats observades als dos grups de tractament.

		Grup A	Grup B	p VALOR
Esofagitis	< 3	56 (84%)	66 (80%)	0,525
	≥ 3	8 (12%)	15 (18%)	0,3
	NA	3 (4%)	2 (2%)	-
Mucositis	< 3	60 (90%)	73 (88%)	0,75
	≥ 3	2 (3%)	8 (10%)	0,1
	NA	5 (7%)	2 (2%)	-
Diarrea	< 3	60 (90%)	79 (96%)	0,188
	≥ 3	1 (1%)	2 (2%)	0,689
	NA	6 (9%)	2 (2%)	-
Emesi	< 3	62 (93%)	79 (96%)	0,497
	≥ 3	0	2 (2%)	-
	NA	5 (7%)	2 (2%)	-
Anèmia	< 3	58 (87%)	77 (93%)	0,2
	≥ 3	1 (1%)	5 (6%)	0,159
	NA	8 (12%)	1 (1%)	-
Neutropènia	< 3	55 (81%)	66 (80%)	0,83
	3-4	3 (4%)	12 (14%)	<b>0,04</b>
	5	2 (3%)	4 (5%)	0,313
	NA	8 (12%)	1 (1%)	-
Trombopènia	< 3	58 (87%)	78 (94%)	0,12
	≥ 3	1 (1%)	4 (5%)	0,25
	NA	8 (12%)	1 (1%)	-

Taula 8 Toxicitats agudes observades durant el tractament. NA: no disponible.

La toxicitat més freqüentment observada va ser l'esofàgica, present en més del 90% dels pacients d'ambdós grups, grau ≥ 3 en el 12% dels pacients del grup A i el 18% dels pacients del grup B. La toxicitat hematològica més freqüent va ser l'anèmia, sense apreciar diferències en freqüència d'aparició ni intensitat de la mateixa entre els dos grups de tractament. Es va observar menys neutropènia grau ≥ 3 en el grup A comparat amb el grup B (4% vs. 15% respectivament, p=0,04). La toxicitat hematològica aguda amb més rellevància clínica va ser la neutropènia, atès que es va observar una neutropènia grau 5 en un pacient del grup A (2%) i en 4 pacients del grup B (5%), sense que les diferències entre els dos grups fossin estadísticament significatives.

#### 4.6. PROVES D'AVALUACIÓ DE RESPOSTA

Entre els pacients del grup A es van realitzar les següents proves d'avaluació de resposta: FGS en 44 pacients (66%) i <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en 59 pacients (88%).

Entre els pacients del grup B es van realitzar les següents proves d'avaluació de resposta: FGS en 61 pacients (91%), TC toracoabdominal en 29 pacients (43%), <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en 43 pacients (64%) i 4 pacients (5%) tenien les dues exploracions.

#### 4.7. DADES RELACIONADES AMB LA IQ

De les 59 reseccions practicades, 30 (51%) van ser tipus Ivor-Lewis, 16 (27%) tipus McKweon, 4 (7%) transhiatal, i en 9 (15%) pacients no constava el tipus d'IQ.

La mediana del nombre de ganglis analitzats va ser de 15 (0-53).

Es va aconseguir una resecció R0 en el 83% (49/59) dels pacients resecats i en el 79% (49/62) dels pacients operats. La cirurgia va ser R1 en 8 pacients, que corresponia a un 13,5% dels resecats, i un 12,9% dels operats. Dels 8 pacients considerats R1, en 2 pacients el marge estava en contacte amb el tumor, i en 6 pacients el marge de resecció es trobava a < 1 mm del tumor.

La taxa de mortalitat associada a la IQ, considerada com aquella que esdevenia en els 30 dies posteriors a la data de la IQ, va ser del 1,6% (1 mort dels 62 pacients operats). Un pacient va morir als 60 dies de la IQ per progressió pleural. Les complicacions quirúrgiques es detallen a continuació.

Tipus	Grau	n	%
Fístula	2	4	6,4
	3	2	3,2
Dehiscència sutura	2	1	1,6
	3	3	4,8
	4	4	6,4
	5	1	1,6
Toxicitat pulmonar	2	3	4,8
	3	11	17,7
	4	9	14,5
Toxicitat cardíaca	3	3	4,8
Infeccions	3	7	11,2

Taula 9 Complicacions observades en la cirurgia.

## 4.8. SEGUIMENT

Durant els 2 primers anys, els pacients es van controlar de manera trimestral clínicament, i amb TC toracoabdominal i analítica general. De manera anual se sol·licitava FGS de control, que podia ser avançada en cas de símptomes que fessin sospitar recaiguda local i descartar estenosi de l'anastomosi. Entre els 2 i 5 anys els controls eren semestrals, i anuals a partir dels 5 anys, amb les mateixes exploracions complementàries abans esmentades.

## 4.9. ANÀLISI DE LES RESPOSTES

### 4.9.1. GRUP A

Es va observar RCp en 20 pacients del grup A, que correspon al 30% del total, al 32% dels operats, i al 34% dels resecats. En funció de la histologia del tumor, 10 pacients amb carcinoma escamós van presentar RCp (GR1 en 9 pacients i GR2 en un pacient), així la taxa de RCp en carcinomes escamosos va ser del 23% (que dels 38 operats suposava el 26% i dels 35 resecats suposava el 29%). Deu pacients amb adenocarcinoma van assolir RCp (tots ells GR1), que representava el 42% dels pacients operats i resecats. La diferència de la taxa de RCp no va ser estadísticament significativa en funció de la histologia del tumor ( $p=0,11$ ).

	RCp	No RCp	p valor
Carcinoma escamós	10	33	0,11
Adenocarcinoma	10	14	

Taula 10 Taxa de resposta segons histologia.

El 38% dels pacients que van fer RCp havien presentat una reducció del SUVmax  $\geq$  50%, respecte al 23,5% dels pacients amb RP a la peça patològica que també havien reduït el SUVmax en  $\geq$  50%. Les diferències observades no van ser estadísticament significatives ( $p=0,08$ ).

#### 4.9.2. GRUP B

En 48 (58%) pacients dels quals 31 carcinomes escamosos i 17 adenocarcinomes, del 83 grup B, es va observar RCc després del tractament administrat amb QTRT (8 dels quals corresponien a pacients inicialment estadi IV). La resposta global clínica (RCc + RPr) es va observar en 65 pacients (78%).

	RCc	No RCc	p valor
Carcinoma escamós	31	30	0,057
Adenocarcinoma	17	6	

Taula 11 Taxa de resposta segons histologia.

Segons la histologia del tumor es va observar RCc en 31 dels 61 pacients amb carcinoma escamós, que representava el 51% del total de carcinomes escamosos. Entre els adenocarcinomes, 17 de 22 pacients van presentar RCc al tractament, que suposava un 77% dels adenocarcinomes. Es va observar una tendència a la significació estadística en la probabilitat d' RCp pels adenocarcinomes del grup B ( $p=0,057$ ).

## 4.10. ANÀLISI UNIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP A

### 4.10.1. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL (SG)

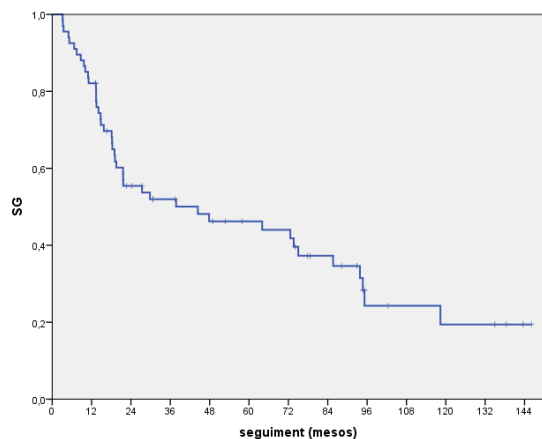


Fig. 11 SG del grup A.

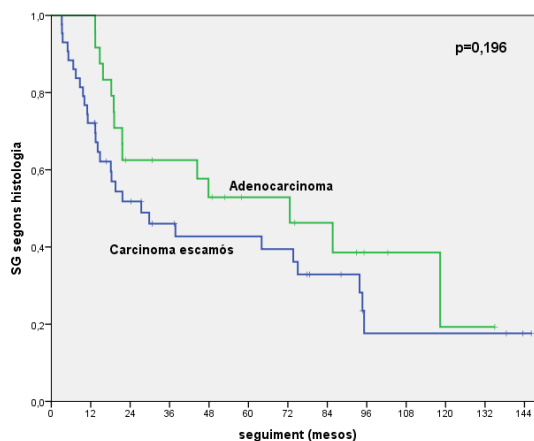


Fig. 12 SG en funció de la histologia del tumor.

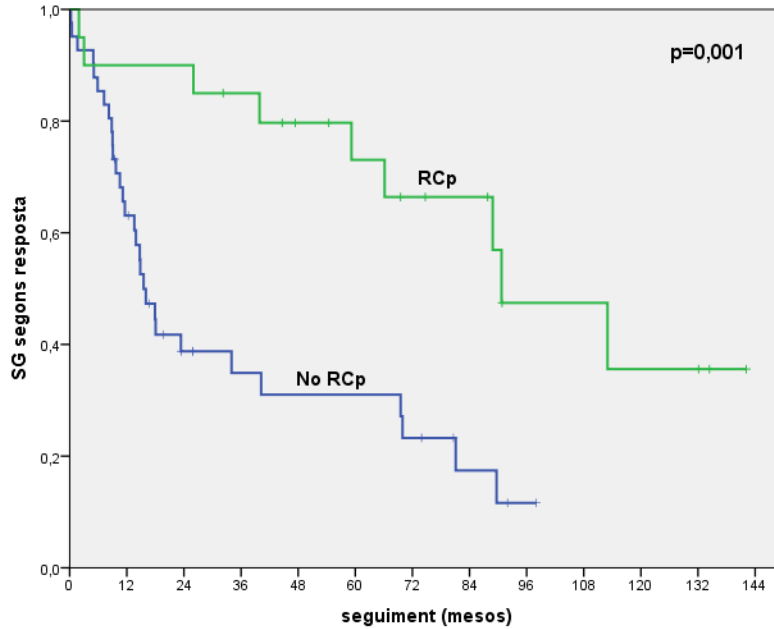
Amb una mediana de seguiment de 24,3 mesos (3,2-146,1 mesos) per al global dels pacients del grup A i de 66 mesos (13,2-146,1) per als pacients vius del grup A, la mediana de SG per als pacients del grup A va ser de 44,4 mesos (IC 95% 8,4-90 mesos), sent de 27,6 mesos (IC 95% 6-48 mesos) per al subgrup de carcinomes escamosos i de 72 mesos (IC 95% 26,4-118,8 mesos) per al subgrup d'adenocarcinomes. Aquesta diferència observada entre els dos subtipus histològics no va ser estadísticament significativa ( $p=0,196$ ).

La SG per la totalitat del grup A a 1 any va ser del 82% (IC 95% 73%-91%), a 3 anys del 52% (IC 95% 40%-64%), i a 5 anys del 46% (IC 95% 34%-59%), sent pels carcinomes escamosos del 72% (IC 95% 59%-85%), 46% (IC 95% 31%-61%) i 43% (IC 95% 27%-58%) respectivament, i pels adenocarcinomes del 96% (IC 95% 88%-100%), 63% (IC 95% 43%-82%) i 53% (IC 95% 33%-73%) respectivament.

A l'anàlisi univariable de la SG la RCp, l'estadi tumoral, l'afectació ganglionar i el tipus de limfadenectomia es van associar amb la SG.

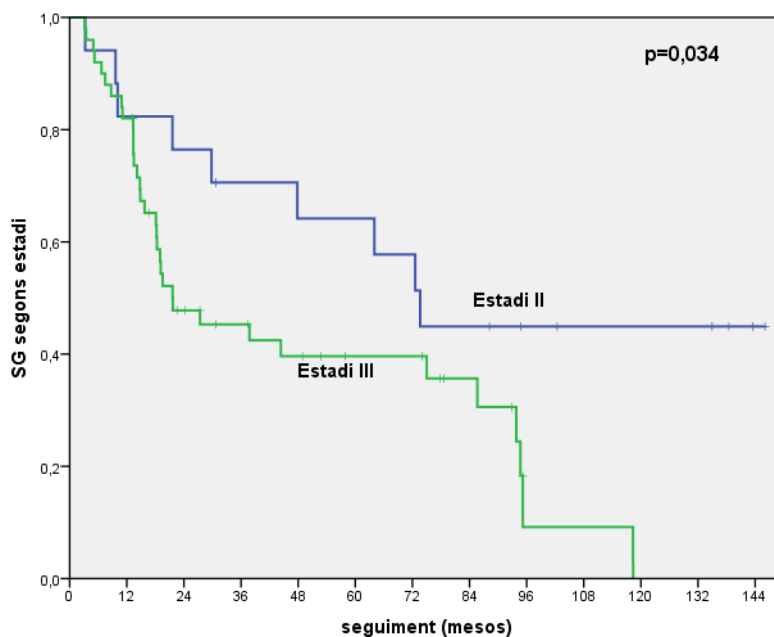
Els pacients que assolien RCp al tractament preoperatori tenien major mediana de SG (mesurada en aquest cas des de la data de la IQ) sent de 90,7 mesos (IC 95% 59,7-121,8 mesos) respecte a aquells pacients que no havien fet RCp on la mediana de SG va ser de 15,6 mesos (IC 95% 10,9-20,2 mesos),  $p=0,001$ .

La SG a 1, 3 i 5 anys per als pacients amb RCp era del 90% (IC 95% 85%-100%), 85% (IC 95% 69%-100%) i 73% (IC 95% 52%-94%) respectivament, a diferència dels pacients que no havien assolit RCp on aquesta va ser del 63% (IC 95% 48%-78%), 35% (IC 95% 19%-51%) i 31% (IC 95% 15%-47%) respectivament.



**Fig. 13** SG del grup A segons resposta.

Els pacients amb estadi II tenien una mediana de SG de 73,6 mesos (IC 95% 55,3-91,9 mesos) vs. els estadis III, amb una mediana de SG de 21,6 mesos (IC 95% 2,6-40,1 mesos),  $p=0,034$ .



**Fig. 14** SG del grup A segons estadi tumoral.



El tipus de limfadenectomia influeix en la SG. Així, en els pacients en els quals la limfadenectomia havia estat de < 15 ganglis la mediana de SG era de 21,6 mesos (IC 95% 0-43,4) respecte a aquells amb una limfadenectomia de  $\geq 15$  ganglis, on la mediana de SG era de 85,6 mesos (IC 95% 42,9-128,3 mesos),  $p=0,021$ .

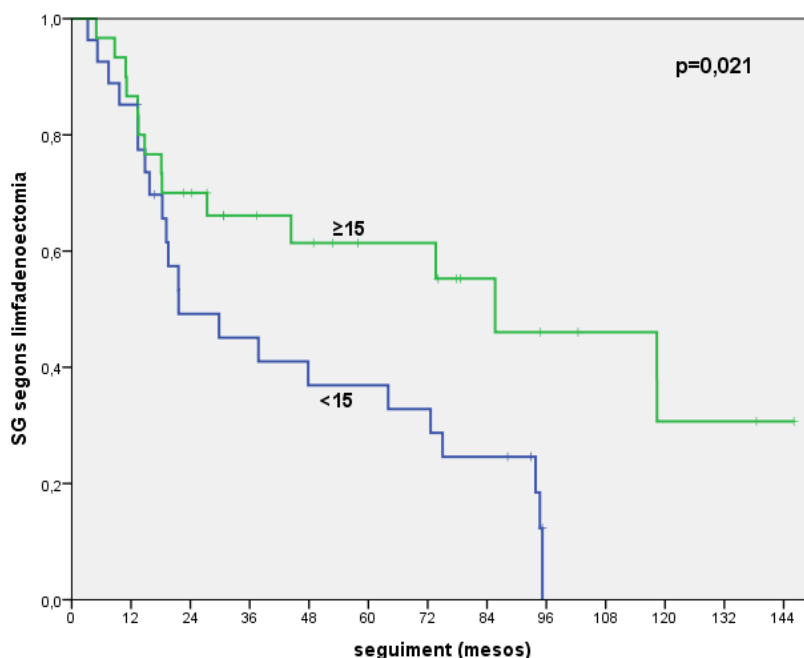
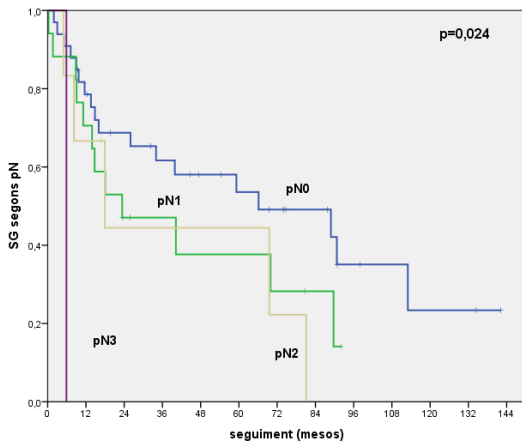


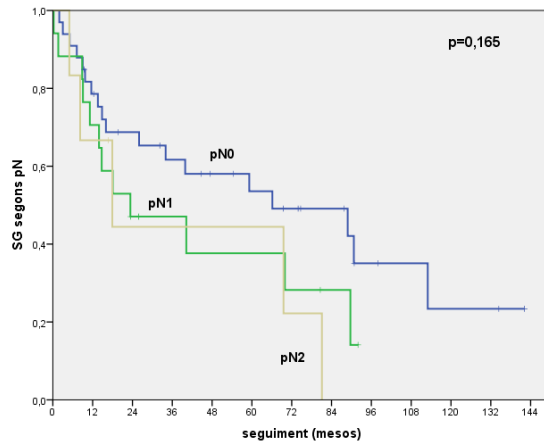
Fig. 15 SG del grup A segons extensió de la limfadenectomia.

Si no es considerava el tipus de limfadenectomia realitzat, la mediana de SG dels pacients pN0 era de 66,2 mesos (IC 95% 8,6-123,7 mesos) respecte a aquells pacients pN1 (1-2 ganglis positius), de 23,4 mesos (IC 95% 0-51,9 mesos), aquells pN2 (3-6 ganglis afectats), de 17,9 mesos (IC 95% 0-36,9 mesos) i aquells pN3 (7 o més ganglis afectats), on la mediana de SG baixava fins els 5,9 mesos (IC 95% no disponible),  $p<0,024$ .

Tanmateix, si s'excloïen de l'anàlisi els pacients amb 7 o més ganglis afectats, les diferències observades entre els grups no eren significatives, sent la mediana de SG dels pacients pN0 de 66,2 mesos (IC 95% 8,6-123,7 mesos) respecte a aquells pacients amb pN1 (1-2 ganglis positius), 23,4 mesos (IC 95% 0-51,9 mesos) i a aquells amb pN2 (3-6 ganglis afectats), 17,9 mesos (IC 95% 0-36,9 mesos),  $p=0,165$ , independentment del tipus de limfadenectomia realitzada.

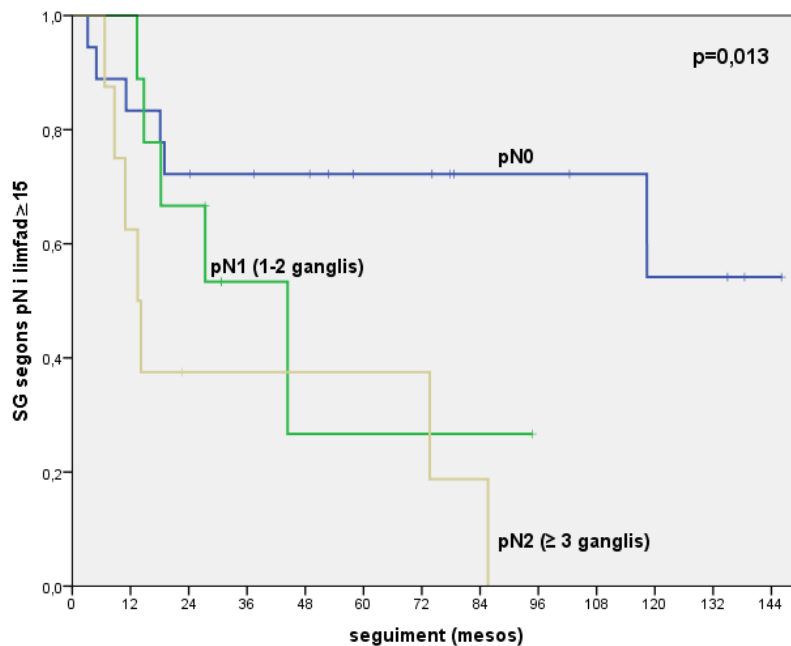


**Fig. 16** SG del grup A segons pN0/pN1/pN2/pN3.



**Fig. 17** SG del grup A segons pN0/pN1/pN2.

Entre els pacients amb una limfadenectomia de  $\geq 15$  ganglis els pN0 no assolien la mediana de SG, mentre que en aquells pacients pN1 (1-2 ganglis positius) aquesta era de 44,4 mesos (IC 95% 17,8-70,9 mesos) i de 13,5 mesos (IC 95% 9-17,9 mesos) per pacients amb afectació ganglionar pN2 (3-6 ganglis),  $p = 0,013$ .



**Fig. 18** SG del grup A segons pN en casos de limfadenectomia satisfactòria.

No es van observar associacions estadísticament significatives entre la SG i l'IK, la pèrdua de pes, longitud del tumor, SUVmax, percentatge de reducció del SUVmax posterior a tractament, estadi TNM, tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI), tècnica de RT, estat dels marges a la peça quirúrgica, ni ràtio d'afectació ganglionar en cas de limfadenectomia insuficient ( $< 15$  ganglis analitzats).

#### 4.10.2. SUPERVIVÈNCIA CAUSA ESPECÍFICA (SCE)

La mediana de la SCE en el grup A va ser de 73,6 mesos (IC 95% 33,5-113,7), sent de 73,6 mesos en els carcinomes escamosos (IC 95% 33,6-124,1 mesos) i de 85,6 mesos en els adenocarcinomes (IC 95% 15,3-156 mesos),  $p=0,635$ .

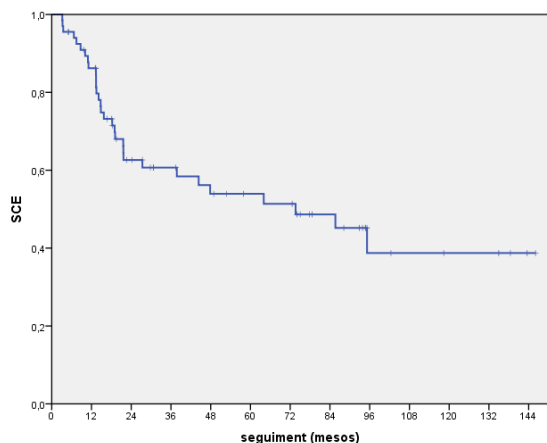


Fig. 19 SCE global del grup A.

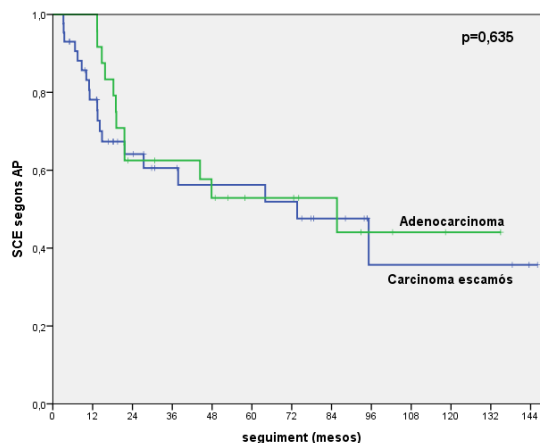


Fig. 20 SCE del grup A segons histologia.

A l'anàlisi univariable el tipus de resposta obtinguda, i l'afectació ganglionar es van relacionar amb la SCE.

Els pacients que assolien RCp al tractament preoperatori no assolien la mediana de SCE, i en el moment de l'anàlisi sobreviuen el 81% dels pacients (IC 95% 62%-100%) respecte a aquells pacients que no havien fet RCp, on la mediana de SCE va ser de 21,7 mesos (IC 95% 10,8-32,5 mesos),  $p<0,001$ .

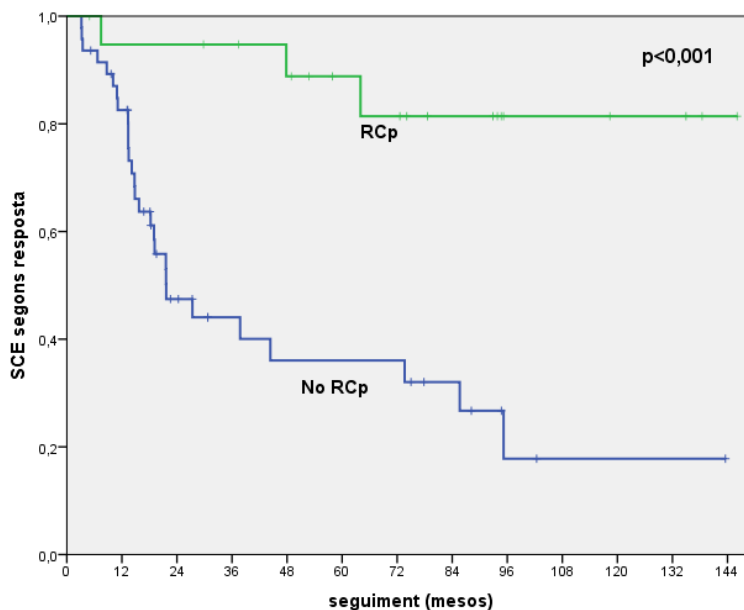
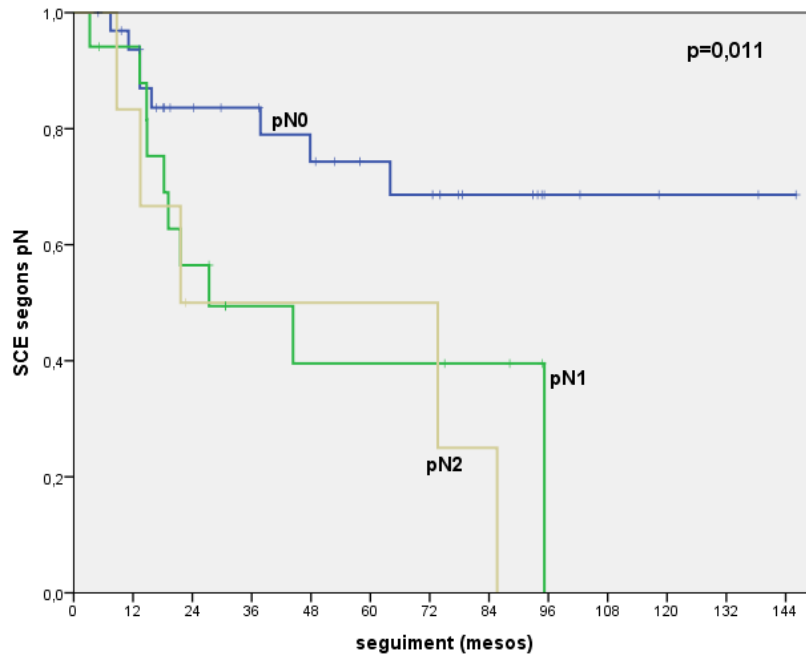


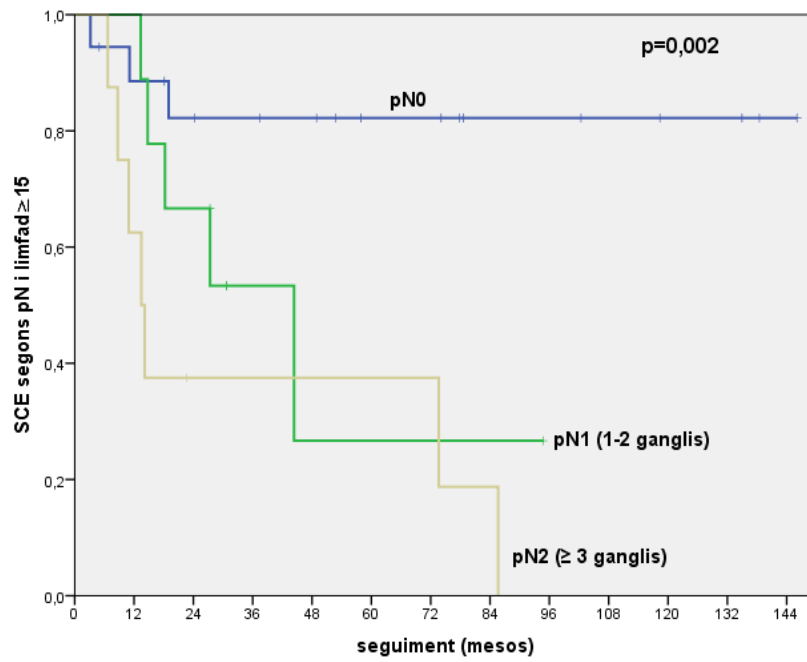
Fig. 21 SCE del grup A en funció de la resposta obtinguda al tractament.

Els pacients sense afectació ganglionar no assolien la mediana de SCE (en el moment de l'anàlisi el 69% dels pacients pN0 estaven vius, IC 95% 50%-88%) respecte a aquells pN1 (1-2 ganglis afectats) amb una mediana de SCE de 27,4 mesos (IC 95% 0-60,8 mesos) i pN2 (3-6 ganglis afectats) amb una mediana de SCE de 21,6 (IC 95% 0- 79,4 mesos),  $p=0,011$ .



**Fig. 22** SCE del grup A segons pN0/pN1/pN2

La SCE també es va associar amb el tipus d'afectació ganglionar en funció de l'extensió de la limfadenectomia. D'aquesta manera per als pacients amb una limfadenectomia de  $\geq 15$  ganglis els pN0 no s'assolia la mediana de la SCE (en el moment de l'anàlisi el 82% dels pacients estaven vius, IC 95% 64%-100%), per als pacients pN1 (1-2 ganglis +) aquesta era de 44,4 mesos (IC 95% 17,8-70,9 mesos) i de 13,5 mesos (IC 95% 9-17,9 mesos) per als pacients amb afectació ganglionar pN2 ( $\geq 3$  ganglis),  $p= 0,002$ .



**Fig. 23** SCE del grup A segons pN amb limfadenectomia satisfactòria.

No es va veure associat a la SCE l'IK, el percentatge de reducció del SUVmax, la localització del tumor, tècnica de RT, T, estadi TNM, ni la ràtio d'afectació ganglionar en cas de limfadenectomia insuficient (< 15 ganglis analitzats).

### 4.10.3. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ (SLP)

La mediana de la SLP en el global dels pacients del grup A va ser de 19,5 mesos (IC 95% 11,9-27,1 mesos) sense que les diferències observades entre carcinomes escamosos i adenocarcinomes fossin estadísticament significatives (15 mesos [IC 95% 6,4-23,6 mesos] vs. 38,5 mesos [IC 95% 0-102] respectivament),  $p=0,079$ .

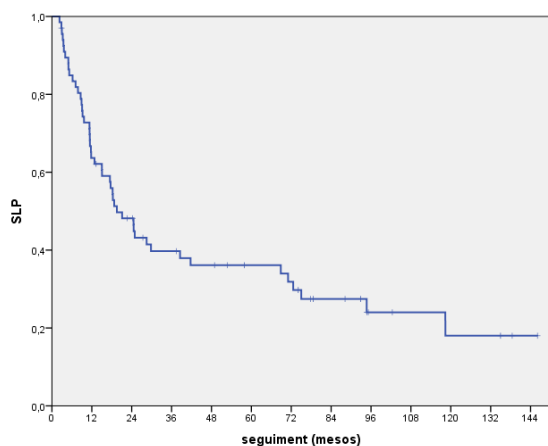


Fig. 24 SLP global del grup A.

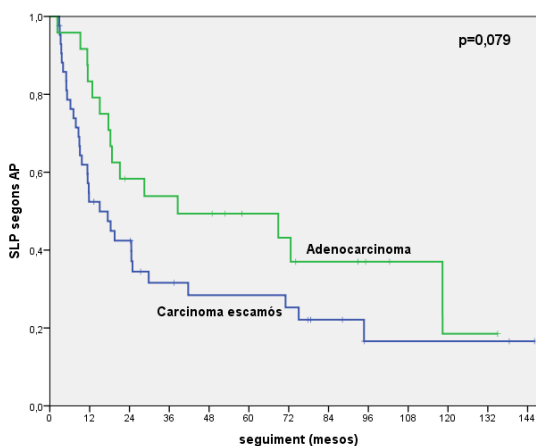


Fig. 25 SLP del grup A en funció de la histologia.

En els pacients que van assolir RCp la mediana de SLP va ser de 118,4 mesos (IC 95% 60,4-176,4 mesos), respecte als pacients que no van fer RCp, on la mediana de SLP va ser de 15 mesos (IC 95% 8,5-21,5 mesos),  $p<0,001$ .

La SLP a 1, 3 i 5 anys va ser en el grup de RCp del 90% (IC 95% 77%-100%), 80% (IC 95% 63%-97%) i 69% (IC 95% 49%-90%), respecte del 52% (IC 95% 38%-67%), 21% (IC 95% 9%-34%) i 21% (IC 95% 9%-34%) per als pacients sense RCp.

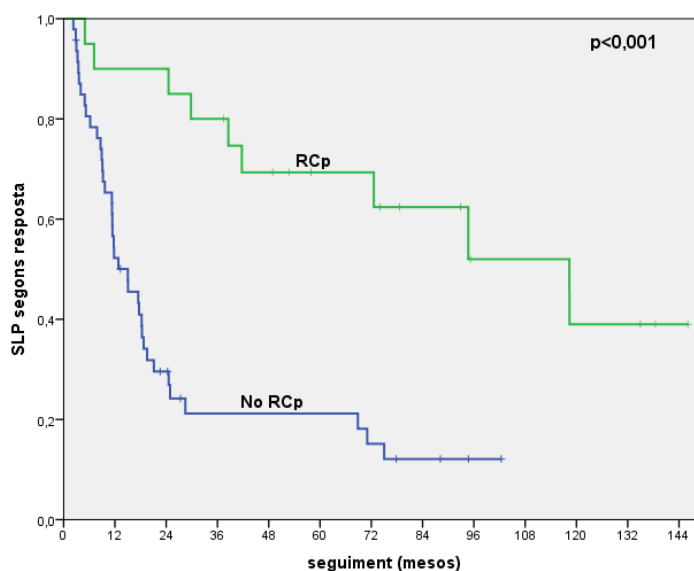
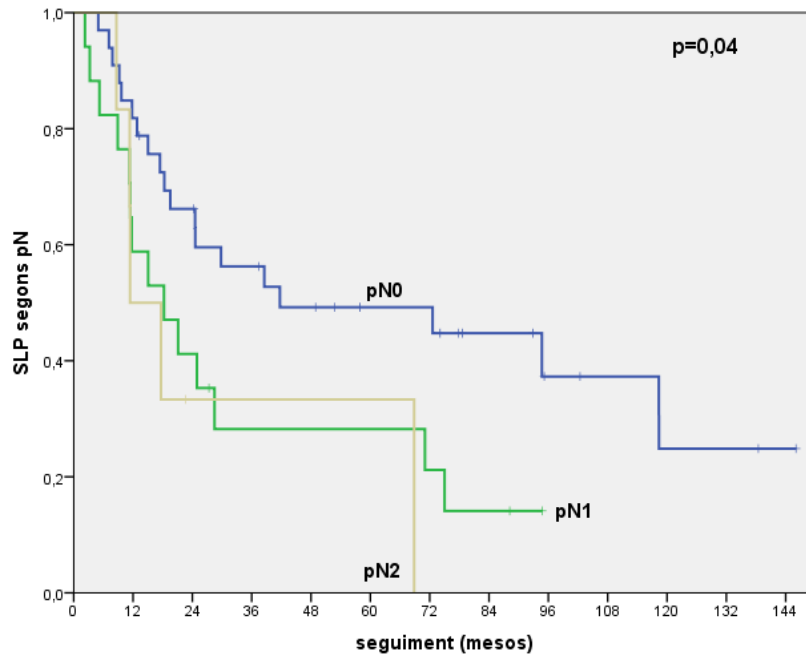


Fig. 26 SLP del grup en funció de la resposta obtinguda al tractament.

Quant al tipus d'afectació ganglionar, tant el nombre de ganglis afectats com el seu valor en limfadenectomies de  $\geq 15$  ganglis, com la ràtio d'afectació ganglionar per a aquelles limfadenectomies de  $< 15$  ganglis, es van associar amb la SLP.

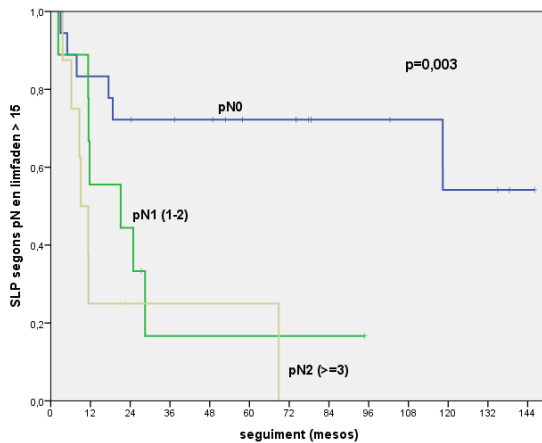
Independentment del nombre de ganglis analitzats, els pacients sense afectació ganglionar presentaven una SLP de 41,7 mesos (IC 95% 0-107,4 mesos), els pacients amb afectació pN1 (1 o 2 ganglis) de 18,3 mesos (IC 95% 5,6-30,8 mesos) i aquells amb afectació pN2 (3-6 ganglis) de 11,4 mesos (IC 95% 3,8-19 mesos),  $p=0,04$ .



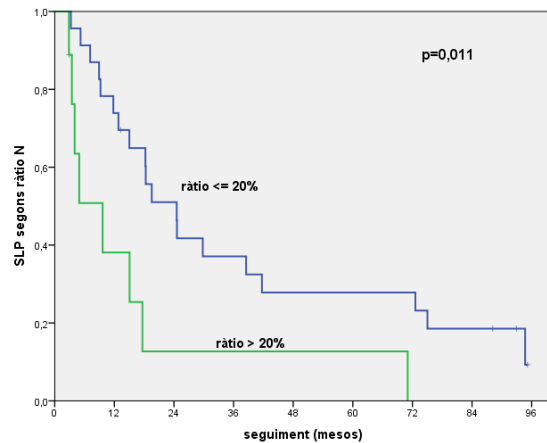
**Fig. 27** SLP del grup A en funció de pN0/pN1/pN2

Dels pacients en els quals s'havia realitzat una limfadenectomia  $\geq 15$  ganglis, no s'assolia la mediana de SLP per a aquells pacients pN0. Aquells que van ser pN1 (1-2 ganglis positius) van tenir una mediana de SLP de 21,1 mesos (IC 95% 0-48,4 mesos) i de 9 mesos (IC 95% 5,3-12,8 mesos) en els pN2 ( $\geq 3$  ganglis positius),  $p=0,003$ .

Per a aquells pacients en els quals la limfadenectomia no va arribar a l'exèresi de 15 ganglis, va tenir importància la ràtio d'afectació ganglionar, i així, per a pacients amb  $< 15$  ganglis analitzats i una ràtio d'afectació  $\leq 20\%$  la mediana de SLP va ser de 24,6 mesos (IC 95% 15,2-33,9 mesos) respecte a aquells pacients de les mateixes característiques però amb ràtio  $> 20\%$ , on la mediana de SLP va ser de 9,6 mesos (IC 95% 2,2- 17 mesos),  $p=0,011$ .



**Fig. 28** SLP del grup A segons pN i limfadenectomia satisfactòria



**Fig. 29** SLP del grup A segons ràtio d'afectació ganglionar



#### 4.10.4. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECIDIVA LOCOREGIONAL (SLR LOCOREGIONAL)

En l'anàlisi de la SLR locoregional es van considerar els 59 pacients en què es va aconseguir resecció completa. D'aquests 59 pacients, es va observar recidiva locoregional en 14 pacients (24%). Dels 20 pacients que van assolir RCp es va observar recidiva en 2 pacients, tots dos a nivell ganglionar. La SLR locoregional a la nostra sèrie va ser del 85% al primer any, del 72% als 3 anys i del 72% als 5 anys.

La SLR locoregional es va associar al tipus de resposta, però no als diferents tipus d'afectació ganglionar avaluats a les supervivències anteriors.

Els pacients que feien resposta al tractament neoadjuvant van tenir una millor SLR locoregional. Observem que, els pacients amb RCp o RPP no assolien la mediana de SLR locoregional, mentre que els pacients que no feien resposta tenien una mediana de SLR locoregional de 23,6 mesos (0-52,2 mesos),  $p=0,032$ .

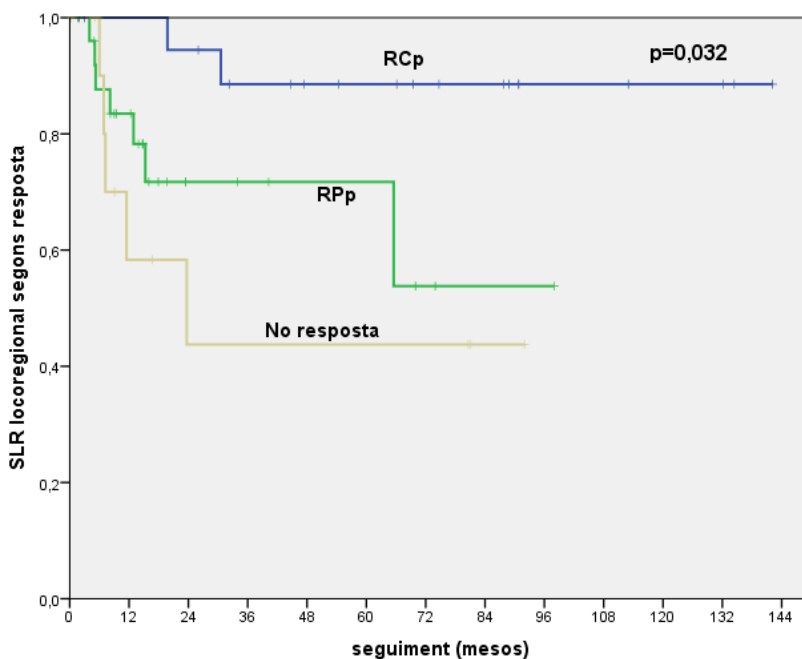


Fig. 30 SLR del grup A en funció de la resposta obtinguda al tractament.

#### 4.10.5. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE METÀSTASIS (SLM)

A l'anàlisi de la SLM es van considerar els 59 pacients resecats quirúrgicament. D'aquests, 25 pacients (43%) van presentar M1 al llarg del seguiment. Entre els 20 pacients que havien presentat RCp al tractament neoadjuvant, 4 van presentar M1 durant el seguiment. Dels 39 pacients que no van fer RCp al tractament neoadjuvant, 26 (67%) van presentar M1 durant la seva evolució. La M1 a distància va ser el primer esdeveniment en 18 pacients (69%), i es va associar a recaiguda locoregional en 8 pacients (31%).

La SLM es va associar a la resposta obtinguda, i els pacients amb RCp no assolien la mediana de SLM, mentre que la mediana de SLM era de 16,9 mesos (IC 95% 7,8-26 mesos) i 11,5 mesos (IC 95% 0-34,9 mesos) per als pacients amb RPp o no resposta respectivament,  $p=0,003$ .

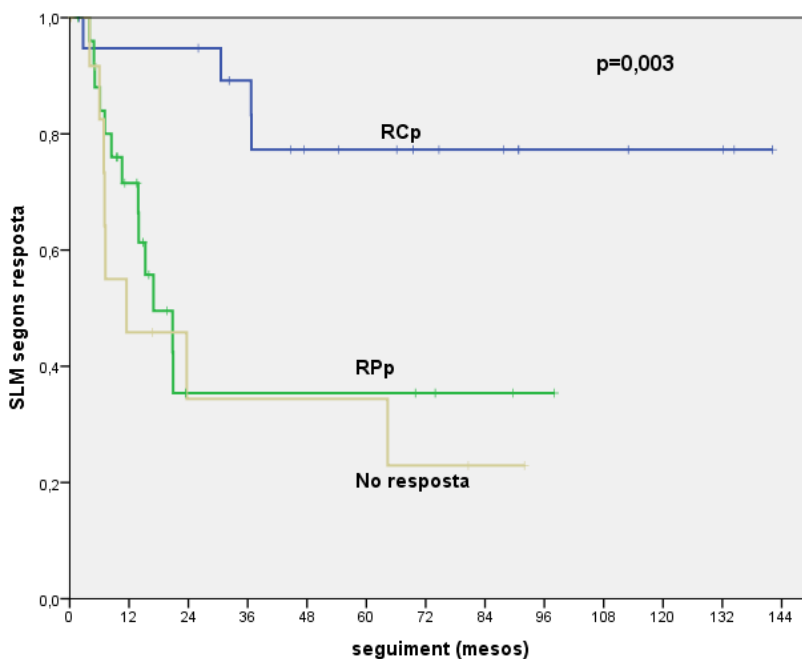
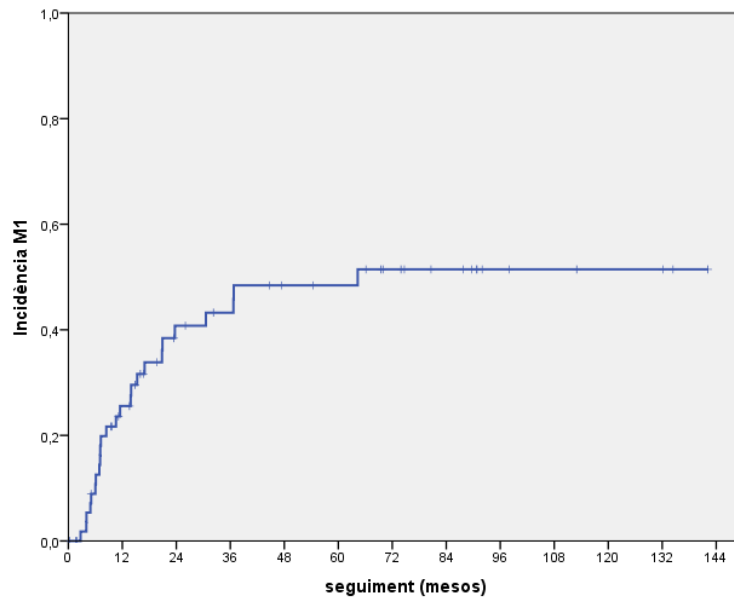


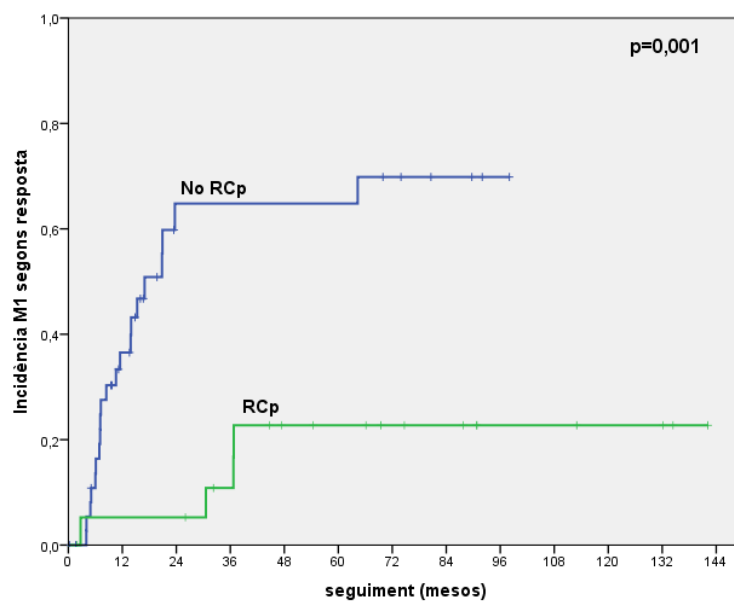
Fig. 31 SLM del grup A en funció de la resposta obtinguda al tractament.

La incidència de M1 per al global dels pacients del grup A a un any va ser del 26% (IC 95% 14%-37%), a 3 anys del 43% (IC 95% 29%-57%) i a 5 anys del 48% (IC 95% 34%-63%).



**Fig. 32** Incidència global de metàstasis al grup A

La incidència de M1 per als pacients que van assolir RCp al tractament a un any va ser del 5% (IC 95% 0-15%), a 3 anys del 11% (IC 95% 0-25%) i a 5 anys del 23% (IC 95% 3-43%) i pels pacients que no van assolir RCp va ser del 36% (IC 95% 21%-52%), del 65% (IC 95% 46%-83%) i del 65% (IC 95% 46%-83%), respectivament. Les diferències observades entre els dos grups van ser estadísticament significatives,  $p=0,001$ .



**Fig. 33** Incidència de metàstasi del grup A en funció de la resposta obtinguda al tractament.

#### 4.11. ANÀLISI MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP A

A l'**anàlisi multivariable per la SG** es va observar que la RCp i l'afectació ganglionar es mantenen associats amb la SG.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
Resposta patològica	RCp	4,453 (1,77-11,20)	0,002
Afectació ganglionar	pN0	0,207 (0,05-0,81)	0,023

Taula 12 Hazard ràtio (HR) de la SG del grup A.

Per tant, aquells pacients amb RCp després del tractament neoadjuvant tindrien una SG 4,5 cops superior als pacients que no van fer RCp, i en els pacients amb ganglis positius es reduïa la SG fins a un 79% respecte a aquells sense afectació ganglionar.

A l'**anàlisi multivariable per a la SCE** es van mantenir associades a la SCE les variables de resposta patològica i afectació ganglionar.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
Resposta patològica	RCp	7,70 (2-29,9)	0,003
Afectació ganglionar	pN0	0,082 (0,02-0,41)	0,002

Taula 13 Hazard ràtio (HR) de la SCE del grup A.

Per tant, els pacients que assolien RCp al tractament preoperatori tenien una SCE de 7,7 cops superior als pacients que no van fer RCp, i en els pacients amb ganglis positius es reduïa la SCE un 92% respecte a aquells pacients sense afectació ganglionar.

A l'**anàlisi multivariable per a la SLP** es va mantenir associada la resposta patològica com a factor pronòstic independent, i l'afectació ganglionar va presentar una tendència a la significació.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
Resposta patològica	RCp	4,376 (1,77-10,84)	0,001
Afectació ganglionar	pN0	0,272 (0,07-1,03)	0,055

Taula 14 Hazard ràtio (HR) de la SLP del grup A.

Així, els pacients que assolien RCp al tractament preoperatori tenien una SLP de 4,4 cops superior als pacients que no van fer RCp.

Si analitzem de manera individual l'associació de la SLP en funció del nombre de ganglis afectats segons el tipus de limfadenectomia, observem que es perdia la significació entre aquells pacients pN0 si la limfadenectomia era satisfactòria ( $\geq 15$  ganglis) i també si els analitzàvem segons la ràtio d'afectació ganglionar en cas de limfadenectomia insuficient ( $<15$  ganglis).

## 4.12. ANÀLISI UNIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP B

### 4.12.1. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL (SG)

Amb una mediana de seguiment de 13,78 mesos (0,2-130 mesos) i una mediana de seguiment per als pacients vius de 47,6 mesos (6,9-109,3 mesos), la mediana de SG per als pacients del grup B va ser de 16,7 mesos (IC 95% 12,8-20,6 mesos), de 15,5 mesos (IC 95% 12,8-20,7 mesos) per al subgrup de carcinomes escamosos i de 19,1 mesos (IC 95% 0-47,6 mesos) pel subgrup d'adenocarcinomes. La diferència no va assolir significació estadística ( $p=0,416$ ).

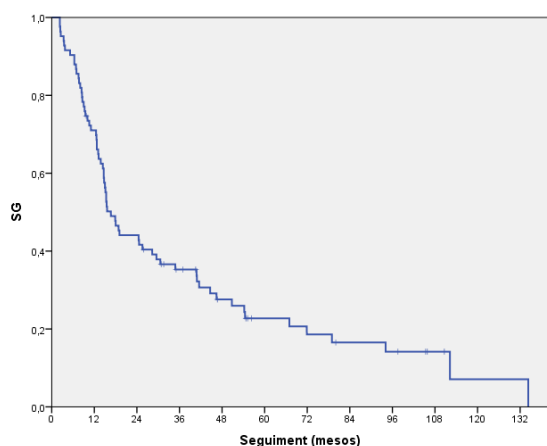


Fig. 34 SG del grup B.

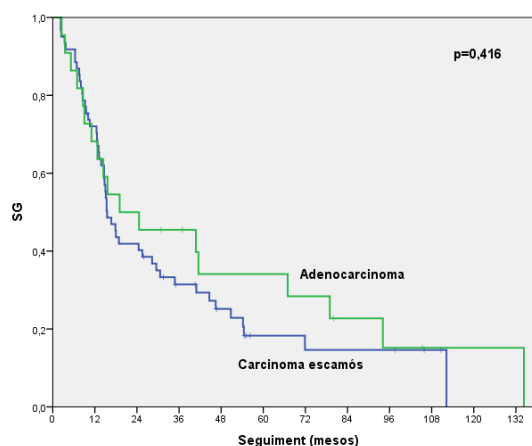


Fig. 35 SG del grup B en funció de la histologia.

Per al global de la mostra del grup B, la SG a 1 any va ser del 71%, a 3 anys del 35%, a 5 anys del 23%. En funció del subtipus histològic, la SG a 1 any va ser del 72% i del 68%, a 3 anys del 31% i del 46%, i a 5 anys del 18% i del 34% en els carcinomes escamosos i en els adenocarcinomes respectivament.

Després d'excloure del grup B aquells pacients que presentaven M1 al diagnòstic, la mediana de SG va ser de 16,7 mesos (IC 95% 12,7-20,8).

La mediana de la SG pels pacients estadi IV tractats amb intenció radical (grup B) va ser 15,3 mesos (IC 95% 0-49,2 mesos) des de la data del diagnòstic, i de 7 mesos (IC 95% 0-35,5 mesos) des de la data d'inici de la QTRT. En el moment de l'anàlisi, 10 pacients havien mort a causa del tumor, un pacient havia estat èxitus per una pneumònia als 3 anys de la finalització de la QTRT, i 2 pacients (15%) estaven vius als 3,9 i 8,8 anys del diagnòstic.

A l'anàlisi univariable la resposta inicial observada després de tractament, l'IK, el percentatge de reducció del SUVmax després del tractament administrat i l'afectació ganglionar van ser factors relacionats amb la SG.

L'anàlisi de la SG segons la resposta obtinguda al tractament es va calcular des de la data de la valoració de la resposta. Així, els pacients que assolien RCc al tractament, presentaven una mediana de SG de 37,3 mesos (IC 95% 21,5-53), significativament superior a l'observada entre els pacients que assolien estabilitat (9 mesos [IC 95% 0-14,3]), resposta parcial (9,9 mesos [IC 95% 3,6-17]), o no resposta (1,9 mesos [IC 95% 0-6,8]),  $p < 0,001$ .

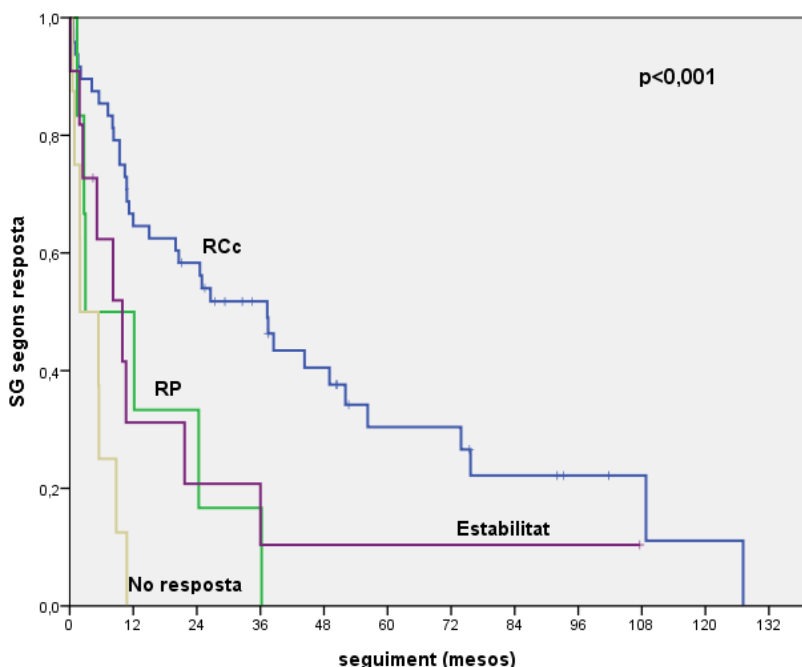
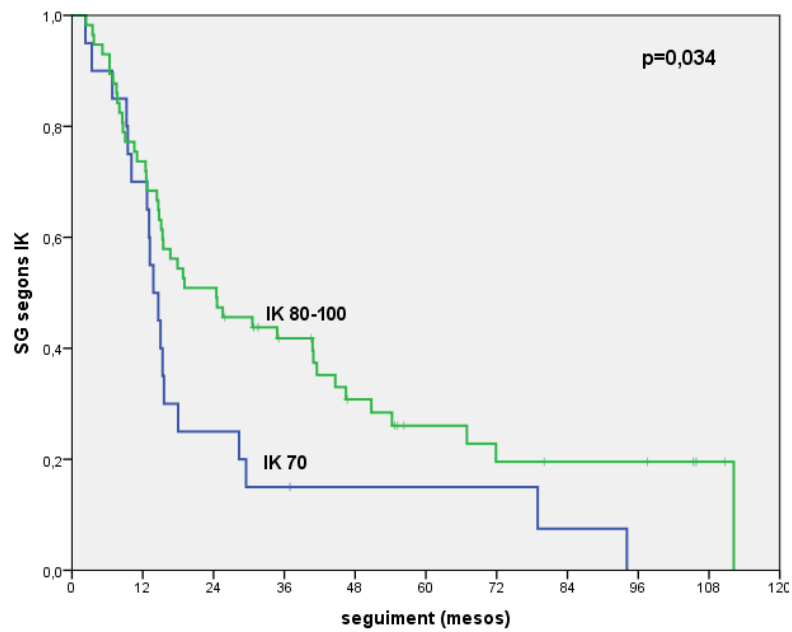


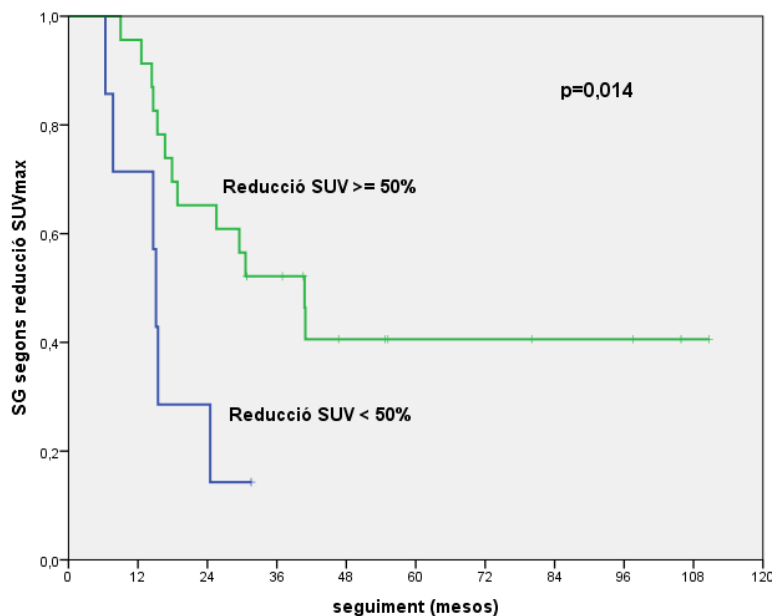
Fig. 36 SG del grup B en funció de la resposta obtinguda al tractament.

Els pacients amb un IK 70 tenien una mediana de SG de 13,74 mesos (IC 95% 10,6-16,8) i en aquells que presentaven un IK  $\geq 80$  la mediana de SG augmentava fins als 24,5 mesos (IC 95% 9,9-39) ( $p=0,034$ ).



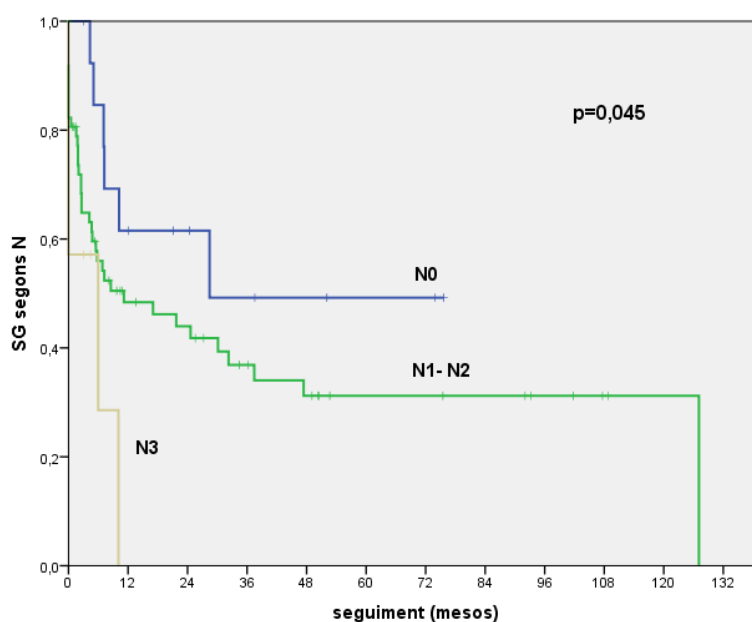
**Fig. 37** SG del grup B en funció de l'IK.

Els pacients que, després de finalitzar el tractament, mostraven una reducció del SUVmax < 50% respecte del SUVmax inicial tenien una mediana de SG de 15,1 mesos (IC 95% 13,9-16,3) comparats amb aquells amb una reducció ≥ 50% que mostraven una mediana de SG de 40,8 mesos (IC 95% 25,8-55,8), p=0,014.



**Fig. 38** SG del grup B en funció del percentatge de reducció de SUVmax.

L'absència d'afectació ganglionar (N0) es va associar positivament amb la SG, i així els pacients N0 mostraven una mediana de SG de 19 mesos (IC 95% 3-35 mesos), els pacients N1-2 de 15,4 mesos (IC 95% 6,1-24,8 mesos) i els N3 de 14,6 mesos (IC 95% 11,4-17,8 mesos), p=0,045.

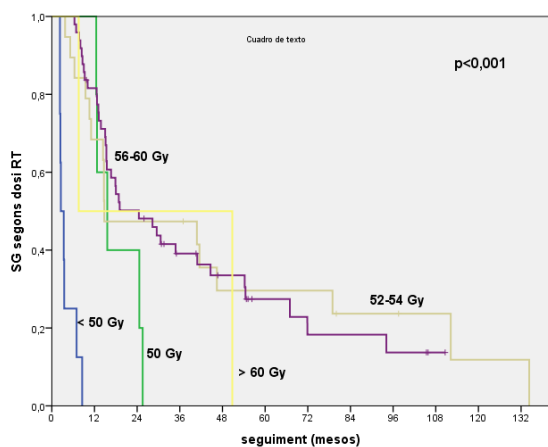


**Fig. 39** SG del grup B en funció de l'afectació ganglionar.

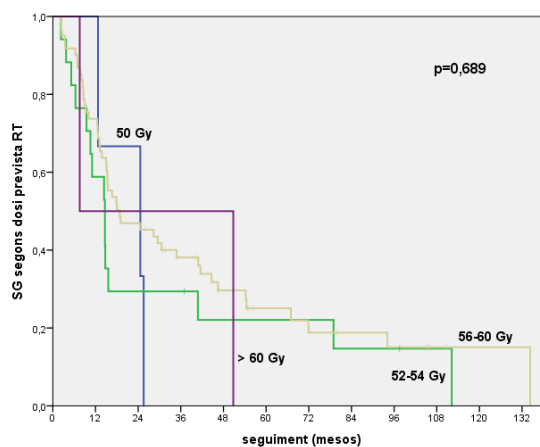


La dosi de RT es va veure associada a la SG per a aquells pacients que havien rebut entre 56-60 Gy, en els quals s'observava una mediana de SG de 24,5 mesos (IC 95% 11,6-37,4), respecte als pacients que havien rebut > 60 Gy (7,5 mesos [IC 95% no disponible]), entre 52-54 Gy (14,7 mesos [IC 95% 0-42,1]), 50 Gy (15,6 mesos [IC 95% 9,4-21,8]) o < 50 Gy (2,5 mesos [IC 95% 1,1-3.8]),  $p < 0,001$ .

Si a l'anàlisi exclouem els pacients que havien rebut < 50 Gy (es tractava de pacients en els quals s'havia aturat el tractament de QTRT abans del previst), es perdia l'associació entre la dosi de RT rebuda i la SG, fins i tot si analitzàvem els pacients que havien rebut < 50 Gy segons la dosi inicialment prevista de RT,  $p = 0,689$ .



**Fig. 40** SG del grup B en funció de la dosi RT.



**Fig. 41** SG del grup B en funció de la dosi prevista de RT.

No es van observar diferències estadísticament significatives en la mediana de SG segons l'estadi TNM, tècnica emprada de RT, localització del tumor, percentatge de pèrdua de pes, valor inicial del SUVmax, volum de PTV, ni tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI).

La mediana de la SG observada per a aquells pacients amb tumors < 50 mm va ser de 30 mesos (IC 95% 0-65,3) respecte de 15,3 mesos (IC 95% 14,2-16,4) per als pacients amb tumors de  $\geq 50$  mm. Malgrat que la SG del primer grup era pràcticament el doble que la del segon, la diferència no va ser estadísticament significativa,  $p = 0,142$ .

#### 4.12.2. SUPERVIVÈNCIA CAUSA ESPECÍFICA (SCE)

La mediana de SCE per al global dels pacients del grup B va ser de 25,6 mesos (IC 95% 8-44), essent idèntica en valors absoluts després d'excloure'n els pacients amb estadi IV (26 mesos [IC 95% 11-40]).

La mediana de SCE per als pacients estadi IV del grup B va ser de 15,4 mesos (IC 95% 0-49) des de la data del diagnòstic i de 8,4 mesos (IC95% 0-37 mesos) des de la data de l'inici del tractament de QTRT.

A l'anàlisi univariable la reducció del SUVmax, la resposta després de tractament i la longitud del tumor es van veure associats a la SCE, i l'afectació ganglionar va presentar una tendència a la significació.

La mediana de SCE va ser de 30,1 mesos (IC 95% no disponible) per a aquells pacients en què s'observava una reducció de  $\geq 50\%$  de SUVmax vs. 2,5 mesos (IC 95% 1-4,1 mesos) en aquells en els quals la reducció del SUVmax era  $< 50\%$  ( $p=0,039$ ).

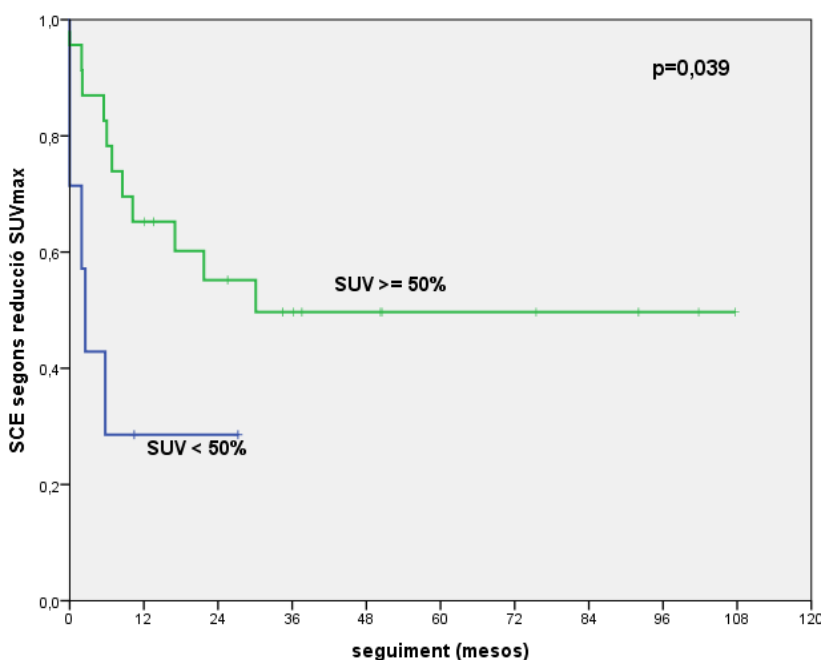
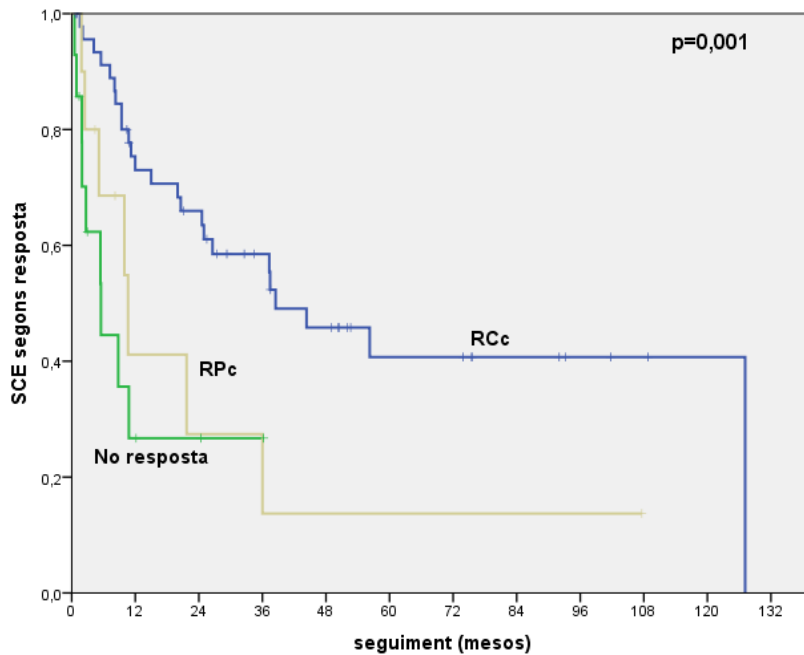


Fig. 42 SCE del grup B en funció del percentatge de la reducció del SUVmax.

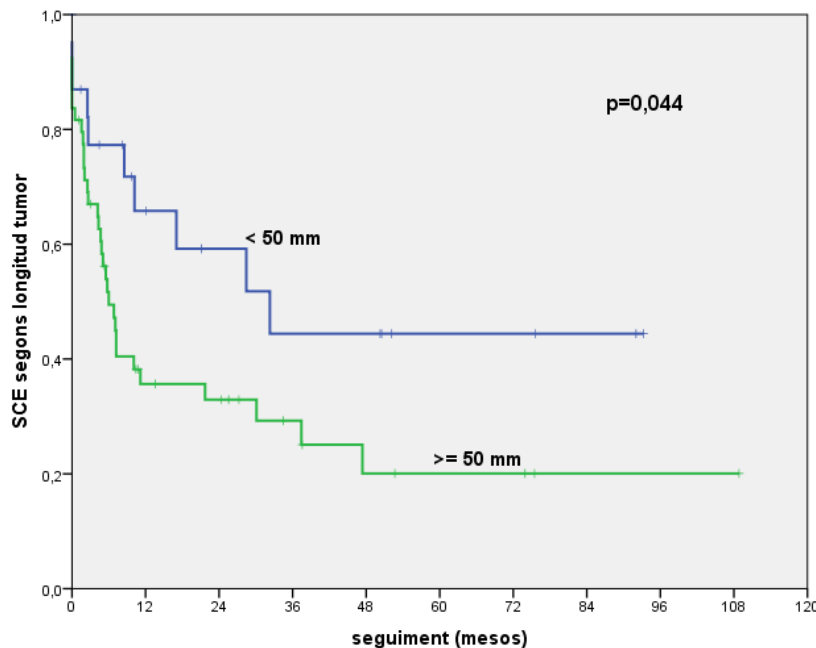
Els pacients que van obtenir RCc amb el tractament administrat van tenir una SCE superior a la resta de pacients. Així, els pacients amb RCc presentaven una mediana de SCE de 38,5 mesos (IC 95% 18,1-58,9 mesos) respecte als 10,7 mesos (IC 95% 3,7-

17,6 mesos) per a aquells pacients amb RP i de 5,5 mesos (IC 95% 1,1-10 mesos) per als pacients que no havien fet resposta al tractament,  $p=0,001$ .



**Fig. 43** SCE del grup B en funció de la resposta obtinguda al tractament.

La longitud del tumor es va associar amb la SCE, de manera que aquells pacients amb tumors de  $< 50$  mm obtenien una mediana de SCE de 32,2 mesos (IC 95% 7-57,5 mesos) vs. 6 mesos (IC 95% 3,3-8,6 mesos) per a aquells pacients amb tumors de  $\geq 50$  mm ( $p=0,044$ ).



**Fig. 44** SCE del grup B en funció de la longitud del tumor.

Els pacients N0 tenien una mediana de SCE de 28,4 mesos (IC 95% no disponible) vs. 17 mesos (IC 95% 0-35,5) per als pacients N1-2 i 6 mesos (IC 95% 0-15,1) per als pacients N3. La diferència no va assolir la significació estadística ( $p=0,058$ ).

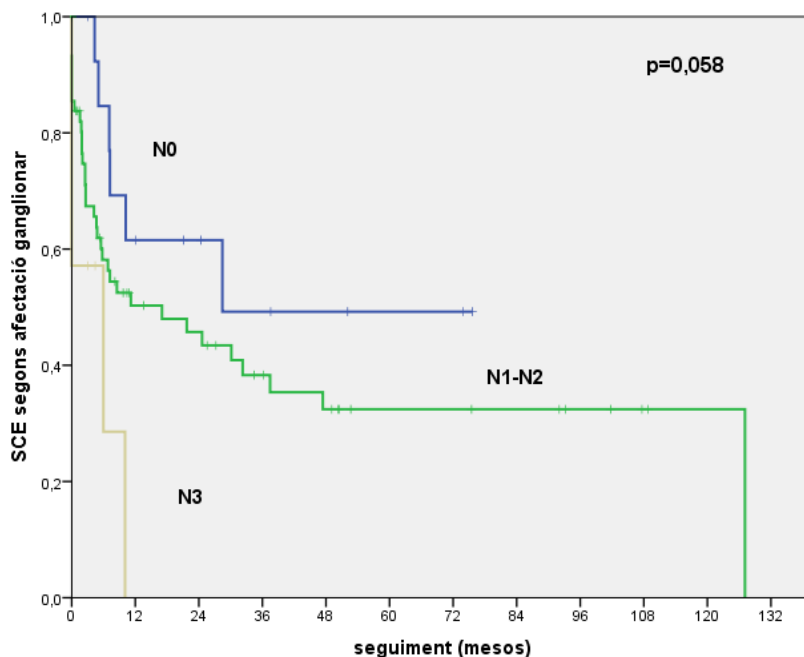


Fig. 45 SCE del grup B en funció de l'afectació ganglionar.

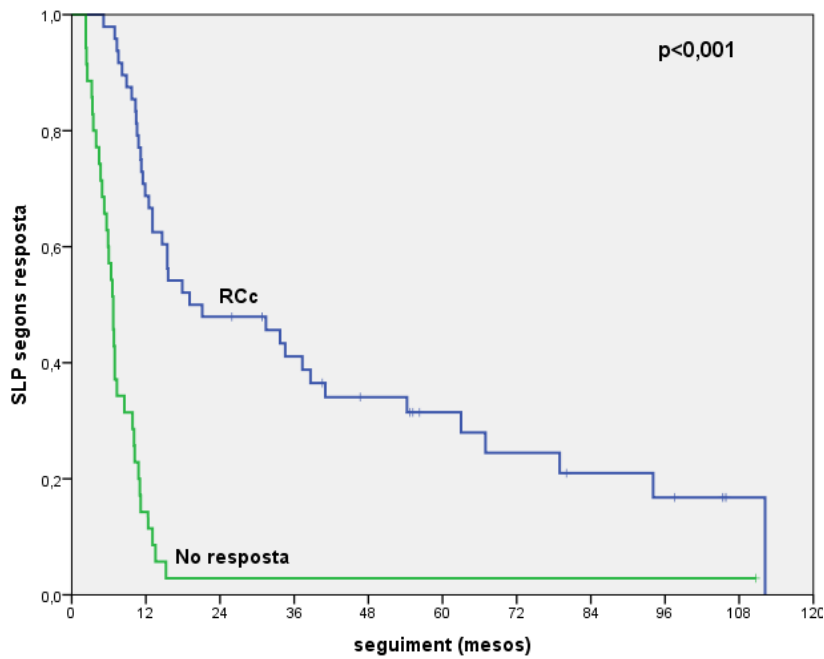
No es van observar diferències estadísticament significatives en la mediana de la SCE en funció de l'IK, subtipus histològic, T, estadi TNM, tècnica emprada de RT, localització del tumor, percentatge de pèrdua de pes, valor inicial del SUVmax, ni tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI).

#### 4.12.3. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ (SLP)

La mediana de la SLP per al global dels pacients del grup B va ser d'11,2 mesos (IC 95% 9,5-13), que no variava després d'excloure de l'anàlisi els pacients amb estadi IV tractats amb intenció radical.

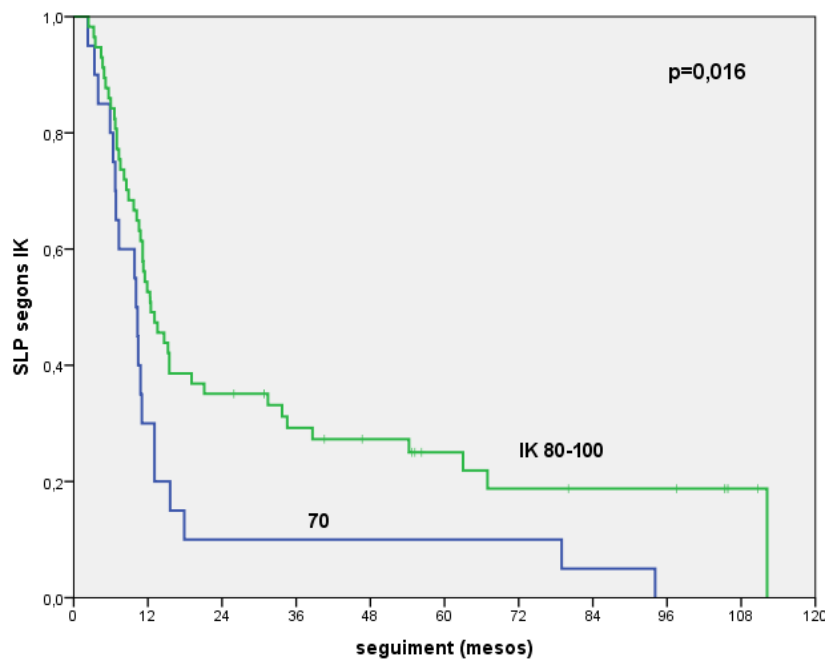
A l'anàlisi univariable la resposta al tractament, el percentatge de la reducció de SUVmax i l'IK tornaven a associar-se amb la SLP.

En els pacients amb RCc la mediana de la SLP va ser de 19,1 mesos (IC 95% 0-39,1 mesos) respecte als pacients sense resposta al tractament, on es va observar una mediana de SLP de 6,7 mesos (IC 95% 5,8-7,7 mesos),  $p<0,001$ .



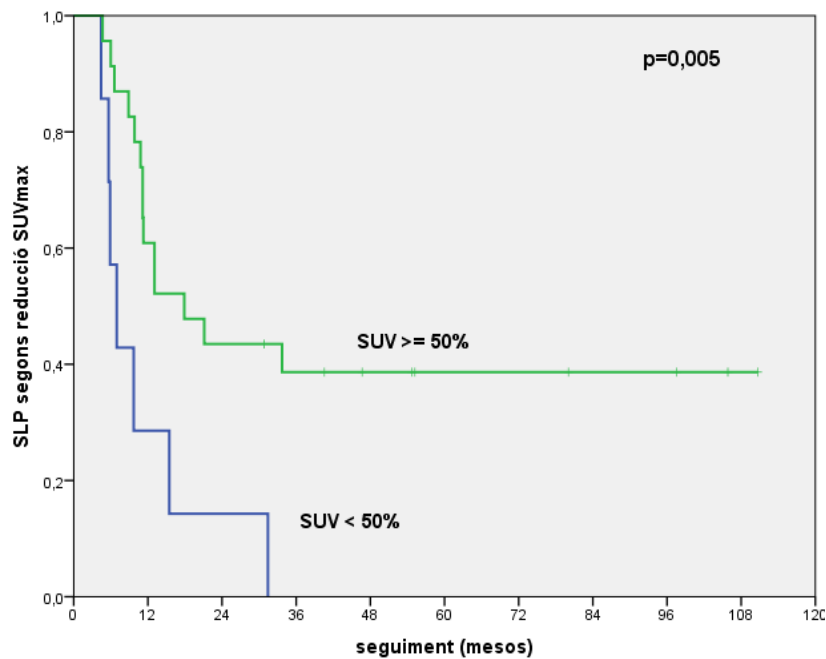
**Fig. 46** SLP del grup B en funció de la resposta obtinguda al tractament.

Els pacients que presentaven un IK 70 assolien una mediana de SLP de 10,1 mesos (IC 95% 9-11,2) i aquells amb IK  $\geq 80$  de 12,5 mesos (IC 95% 8,8-16,1) ( $p=0,016$ ). Es van excloure de l'anàlisi dos pacients que presentaven IK 60.



**Fig. 47** SLP del grup en funció de l'IK.

Si la reducció de SUVmax era < 50% la mediana de SLP observada era de 7 mesos (IC 95% 4,2-9,8) vs. de 17,9 mesos (IC 95% 6,3-29,4) en els pacients amb reducció del SUVmax  $\geq$  50% ( $p=0,005$ ).



**Fig. 48** SLP del grup en funció del percentatge de reducció del SUVmax.

No es van observar diferències estadísticament significatives en la mediana de la SLP en funció del subtipus histològic, T, afectació ganglionar, estadi TNM, tècnica emprada de RT, localització del tumor, percentatge de pèrdua de pes, valor inicial de la SUV, ni volum de PTV.

#### 4.12.4. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECIDIVA LOCOREGIONAL (SLR LOCOREGIONAL)

Per a l'anàlisi de la SLR locoregional es van seleccionar els 48 pacients que van assolir RCc al tractament de QTRT. No es va assolir la mediana de la SLR locoregional per al global de la mostra al final del seguiment. És a dir, que la probabilitat de SLR locoregional va ser > 50% per a aquells pacients que van aconseguir RC al tractament administrat.

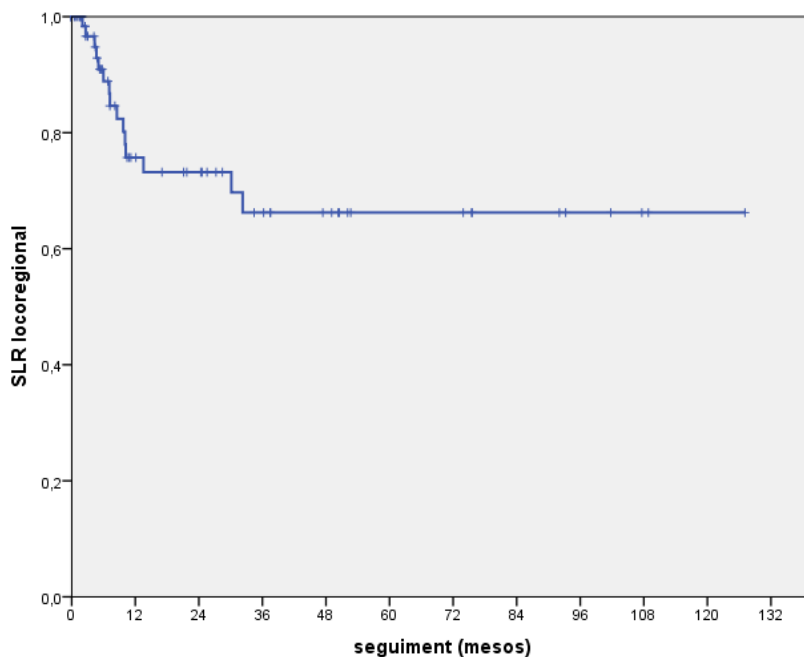


Fig. 49 SLR del grup B.

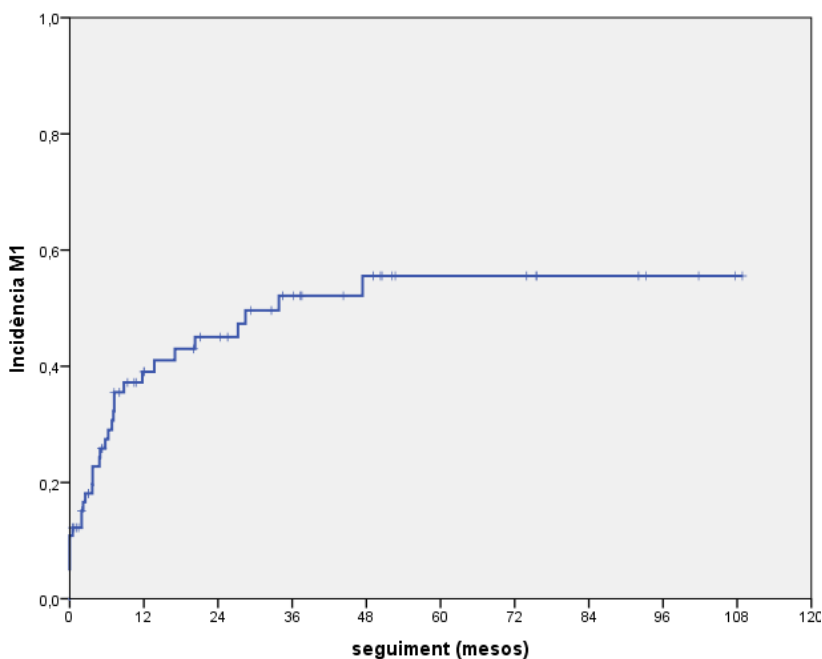
Quant al percentatge de reducció de SUVmax que s'havia relacionat amb altres supervivències, dels 48 pacients que van obtenir RC, en 20 pacients s'havia realitzat <sup>18</sup>F-FDG PET-TC diagnòstic i d'avaluació de resposta. En 3 pacients s'havia observat una reducció de SUVmax < 50%, i 2 d'aquests pacients van presentar una recidiva locoregional. Tanmateix, en 17 pacients amb RC i reducció de SUVmax ≥ 50%, 8 van presentar recidiva locoregional. Donat el petit nombre dels esdeveniments, les diferències observades no van ser estadísticament significatives.

Tampoc no es van observar diferències estadísticament significatives en la mediana de la SLR locoregional en funció del subtipus histològic, T, afectació ganglionar, estadi TNM, longitud ni localització del tumor, tècnica emprada de RT, percentatge de pèrdua de pes, volum de PTV, ni tècnica d'irradiació ganglionar (ENI/IFI).

#### 4.12.5. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE METÀSTASIS (SLM)

Dels 83 pacients del grup B, 34 (41%) van desenvolupar M1 al llarg del seguiment. La mediana de la SLM per al global dels pacients del grup B va ser de 33,8 mesos (IC 95% 2-65,7 mesos). Dels 48 pacients que van fer RCc al tractament administrat, es va observar la presència de M1 al llarg del seguiment en un total de 18 pacients. La mediana de la SLM per a aquests pacients no es va assolir, és a dir que la probabilitat de SLM va ser > 50% en la nostra sèrie de pacients que van fer RCc al tractament, envers els pacients que no van fer RCc en els quals la mediana de la SLM va ser de 6,2 mesos (IC 95% 3,8-8,7 mesos),  $p=0,001$ .

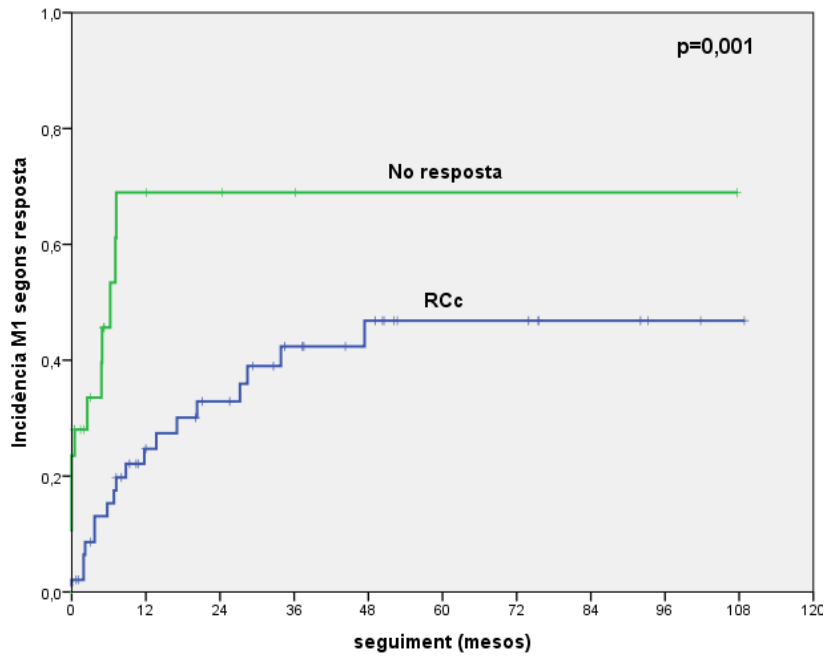
La incidència actuarial de M1 per al global dels pacients del grup B a un any va ser del 39% (IC 95% 27%-51%), a 3 anys del 52% (IC 95% 39%-65%) i a 5 anys del 55% (IC 95% 42%-69%).



**Fig. 50** Incidència de metàstasi al grup B.

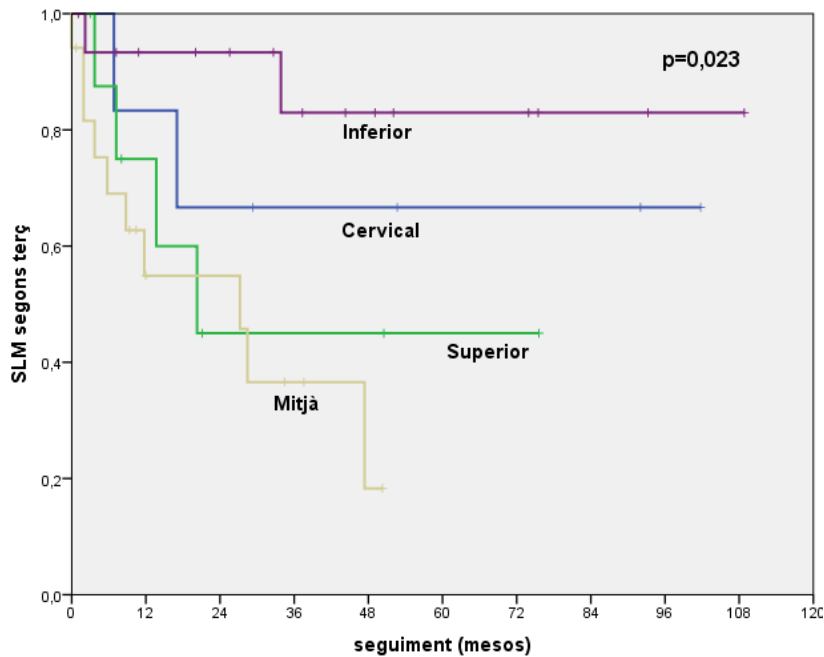
Dels 48 pacients que van fer RCc al tractament administrat la incidència de M1 a 1 any va ser del 25% (IC 95% 12%-37%), a 3 anys del 42% (IC 95% 27%-58%) i a 5 anys del 47% (IC 95% 30%-64%). La incidència de M1 a 1, 3 i 5 anys pels pacients que no van fer RCc va ser, en els tres casos, del 69% (IC 95% 46%-92%),  $p=0,001$ .





**Fig. 51** Incidència de metàstasis al grup B en funció de la resposta obtinguda al tractament.

En aquest cas, una altra variable associada a una millor SLM va ser la localització tumoral en funció del terç esofàgic, i es va observar que aquells pacients amb tumors de terç inferior o cervical no assolien la mediana de SLM i aquesta era significativament superior respecte als pacients amb tumors de terç superior (20,2 mesos [IC 95% 4-36,4]) o terç mitjà de l'esòfag (27,2 mesos [IC 95% 7,2-47,3]) ( $p=0,023$ ).



**Fig. 52** SLM del grup B en funció de la localització del tumor.

De nou, la mida tumoral no va assolir una significació estadística en la SLM, malgrat que els tumors < 50 mm no arribaven a la mediana de SLM, i aquells de ≥ 50 mm presentaven una mediana de SLM de 47,4 mesos (IC 95% 1-94). La diferència observada no va ser estadísticament significativa probablement per una n petita al grup de tumors de < 50 mm i per la gran amplitud observada en l'interval per la mediana de la SLM del tumors més grans.

#### 4.13. ANÀLISI MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVÈNCIA DEL GRUP B

A l'anàlisi multivariable de la SG del grup B el percentatge de reducció de SUVmax i la resposta inicial obtinguda després del tractament de QTRT es van mantenir associats de forma significativa amb la SG.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
% reducció SUVmax	≥ 50%	0,277 (0,096-0,796)	0,017
Resposta obtinguda	RCc	0,34 (0,13-0,87)	0,025

Taula 15 Hazard ràtio (HR) de la SG del grup B.

Així, la SG es reduiria en un 72% per a aquells pacients que havien presentat una reducció de SUVmax < 50% i la SG es reduiria un 66% en aquells pacients que no haguessin assolit RCc al tractament.

A l'anàlisi multivariable de la SCE només la resposta inicial obtinguda després del tractament de QTRT es va associar de manera significativa amb aquesta.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
Resposta obtinguda	RCc	0,21 (0,0 – 0,6)	0,004

Taula 16 Hazard ràtio (HR) de la SCE del grup B.

Així, la SCE es reduïa un 79% per a aquells pacients que no havien assolit RCc.

A **l'anàlisi multivariable el percentatge de la SLP** de reducció de SUVmax i la resposta obtinguda es van mantenir associats de manera estadísticament significativa.

COVARIABLE	CATEGORIA DE REFERÈNCIA	HR (IC 95%)	p valor
% de reducció de SUVmax	≥ 50	0,26 (0,09 – 0,69)	0,007
Resposta obtinguda	RCc	0,18 (0,07 – 0,48)	0,001

**Taula 17** Hazard ràtio (HR) de la SLP del grup B.

D'aquesta manera, la SLP es reduïa un 74% per a aquells pacients amb una reducció del SUV < 50%, i un 82% per a aquells que no havien fet resposta al tractament.

## 4.14. ESTUDI DE LES RECIDIVES LOCALS

### 4.14.1. GRUP A

Les medianes dels marges longitudinals aplicats sobre els nostres GTVt i CTVt van ser les següents:

- GTV-CTV superior: 2 cm (0-6,2 cm)
- GTV-CTV inferior: 2 cm (0,2-5 cm)
- CTV-PTV superior: 1,2 cm (0,5-6,8cm)
- CTV-PTV inferior: 2 cm (0,4-5,8 cm)
- GTV-PTV superior: 3,8 cm (1,6-9,8 cm)
- GTV-PTV inferior: 3,5 cm (1-9,2 cm)

Entre els pacients del grup A es van observar 5 RL (3 exclusives, 2 amb RG sincrònica). Això suposava una taxa de RL del 7,4% sobre el total de la mostra, del 8% sobre els pacients operats i del 8,5% sobre els pacients resecats. Dels 5 pacients que van presentar RL, 1 corresponia a una IQ R1 a l'anàlisi anatomopatològica, 3 eren R0 i en un pacient no constava l'estat dels marges.

Totes les RL observades estaven situades dins del camp de tractament de RT. Totes les RL corresponien a pacients que no havien fet RCp al tractament preoperatori. A data de final de l'anàlisi no s'havia observat cap RL en pacients que haguessin assolit RCp.

No es va trobar relació estadísticament significativa entre la resposta obtinguda al tractament preoperatori, l'afectació ganglionar, la longitud del tumor, l'estat patològic del marge quirúrgic, les complicacions quirúrgiques ni cap tipus de marge aplicat sobre els volums de RT, amb la recidiva local.

	RCp	No RCp	p valor
RL	0	5	0,125
No RL	20	41	

**Taula 18** Relació entre la recaiguda local i la resposta obtinguda al tractament.

#### 4.14.2. GRUP B

Les medianes dels marges longitudinals aplicats sobre els nostres GTVt i CTVt van ser les següents:

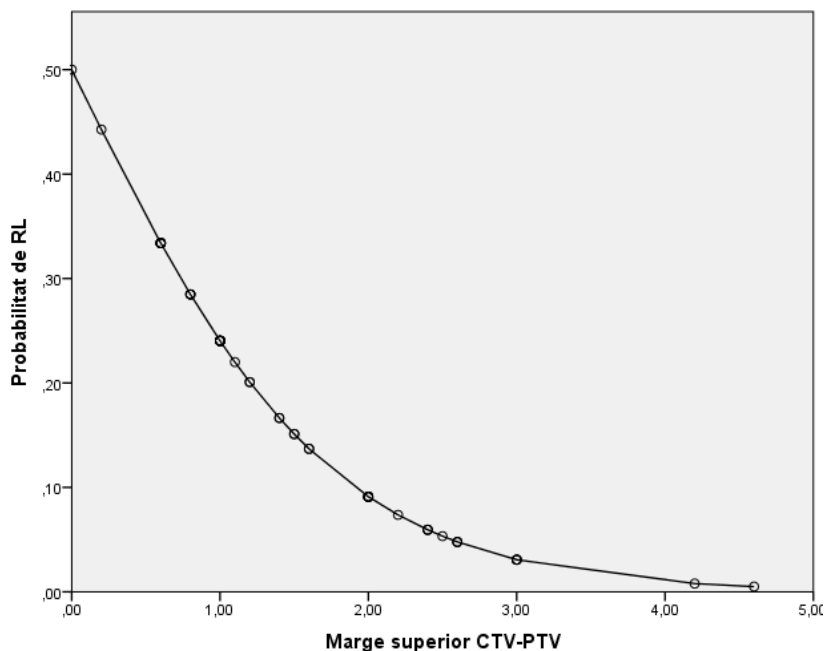
- GTV-CTV superior: 2 cm (0-5 cm)
- GTV-CTV inferior: 2 cm (0-5 cm)
- CTV-PTV superior: 1,3 cm (0-4,6 cm)
- CTV-PTV inferior: 1 cm (0,2-6 cm)
- GTV-PTV superior: 3,2 cm (1-7 cm)
- GTV-PTV inferior: 3,2 cm (1-7 cm)

Del total de la mostra del grup B, 65 pacients (78%) van fer resposta clínica (completa o parcial) al tractament administrat, i 15 pacients van presentar posteriorment una RL (23%).

Dels 15 pacients que van presentar RL, en 13 (87%) la recidiva va aparèixer dins del camp de tractament. En 1 pacient la recidiva es va observar fora del camp de tractament, localitzada a 3,8 cm del límit superior del GTV (el marge superior GTV-PTV havia estat de 2 cm). En 1 pacient la recidiva va ser marginal al camp de tractament (isodosi del 90%), localitzada a 2,5 cm del límit superior del GTV (el marge superior GTV-PTV havia estat de 2,2 cm). En aquests dos pacients no estava delimitat el CTV.

Quant a l'amplitud dels marges aplicats sobre els nostres volums de tractament, només es va observar una associació entre l'amplitud del marge superior del CTV al PTV i el

risc de RL, amb un OR=0,194 (IC 95% 0,05-0,749), p=0,017. D'aquesta manera, el risc de RL es reduïa un 81% per cada centímetre que augmentava el marge superior del CTV al PTV. No es va observar, però, relació entre l'amplitud de la resta de marges i el risc de RL.



**Fig. 53** Probabilitat de RL en funció del marge superior aplicat del CTV al PTV.

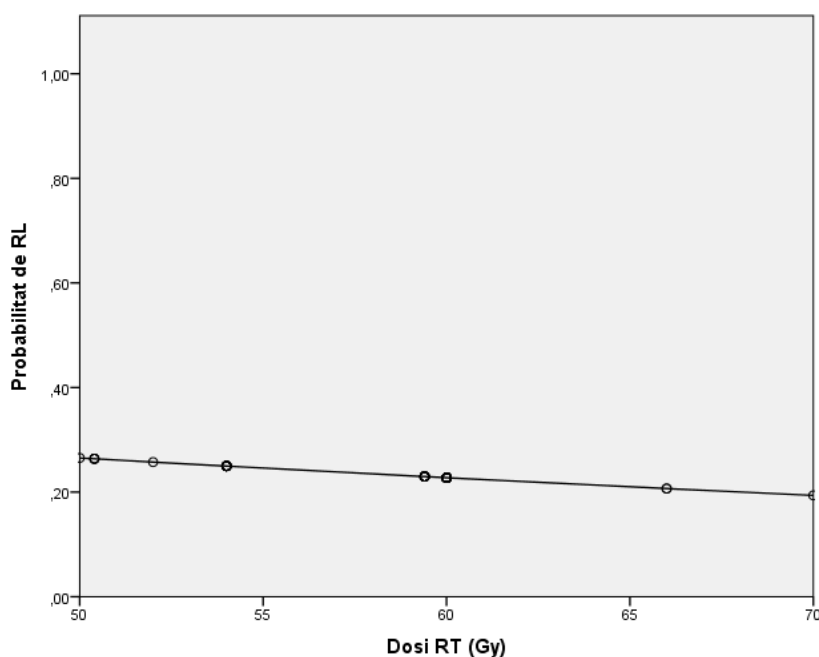
<b>R cuadrado de Nagelkerke</b>	0,550
---------------------------------	-------

La  $R^2$  de Nagelkerke ens indicaria que la probabilitat de RL estaria explicada en un 55% per l'amplitud del marge superior aplicat del CTV al PTV.

Dels 53 pacients que en el moment del diagnòstic eren N+ i posteriorment van assolir resposta al tractament, 9 pacients (17%) van presentar RL durant el seguiment. En canvi 6 pacients (50%) dels 12 pacients N0 inicials amb resposta al tractament van recaure a nivell local (p=0,014). Es va estudiar a continuació una possible relació entre el tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI) i el fet de ser o no N+ en el moment del diagnòstic (per discriminar si el tipus d'irradiació ganglionar podia estar condicionat per la presència d'afectació ganglionar), però no es va trobar relació de dependència entre aquestes dues variables (p=0,385), tampoc si s'estudiava en funció del volum de PTV (p=0,855).

No es va veure associació entre la RL i la longitud ni la histologia del tumor, ni amb el tipus d'irradiació ganglionar (ENI vs. IFI).

La probabilitat de RL es va veure estadísticament relacionada amb la dosi rebuda de RT ( $p < 0,001$ ) amb un OR de 0,980 (IC 95% 0,970-0,990) i un rang de valors d'aquesta probabilitat entre un 20% per una dosi de 70 Gy i un 27% per una de 50 Gy (fig. 54).



**Fig. 54** Probabilitat de RL en funció de la dosi de RT.

<b>R cuadrado de Nagelkerke</b>	0,342
---------------------------------	-------

## 4.15. ESTUDI DE LES RECIDIVES GANGLIONARS

### 4.15.1. GRUP A

Entre els 20 pacients del grup A que van assolir RCp es van observar 2 RG. Una d'aquestes va ser fora del camp de tractament, a 9,8 cm del marge superior del GTV, en un pacient amb un carcinoma escamós de terç inferior tractat amb ENI. La segona RG es va observar marginal al camp de RT (isodosi del 50%), en un pacient amb un adenocarcinoma de terç inferior de l'esòfag tractat amb IFI.

Entre els 39 pacients resecats que no van assolir RCp es van observar 9 RG (7 exclusives i 2 amb RL sincrònica). La distribució de les RG va ser la següent: 5 es van localitzar fora del camp de tractament de RT, 5 van aparèixer dins, i 1 va ser una RG marginal (fora de la isodosi del 90%). Entre les RG que van aparèixer fora del camp de tractament, 4 van afectar les àrees 2R/2L (una de les quals també tenia recidiva 1R) i

corresponien a tumors del terç mitjà i inferior de l'esòfag, i una RG es va observar al nivell 20 procedent d'un tumor del terç superior de l'esòfag. Les distàncies mínimes i màximes observades entre el GTV i els ganglis recidivats van ser de 5,8 cm i 13,5 cm respectivament.

La taxa de RG va ser, per tant, del 16% del total del grup (11/67), del 18% dels pacients operats, i un 19% dels pacients resecats.

Entre els pacients que van presentar RG la cirurgia havia estat R1 en un total de 4, en 5 pacients el nombre de ganglis analitzats havia estat  $\geq 15$ , i 6 pacients no tenien afectació ganglionar a la peça quirúrgica (pN0). En 2 dels pacients amb RG la ràtio d'afectació ganglionar va ser  $\geq 20\%$ .

D'aquesta manera, només l'estat patològic dels marges quirúrgics es va associar amb les recidives ganglionars, i es va observar que els pacients marges positius (R1) tenien una probabilitat de RG del 83% major que els pacients amb marges negatius ( $p=0,03$ ).

No es van associar amb la RG la resposta patològica obtinguda al tractament de QTRT preoperatòria, ni la longitud del tumor, ni els marges aplicats sobre els volums de tractament de RT, ni el tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI).

#### **4.15.2. GRUP B**

Del total dels 83 pacients del grup B, 65 pacients (78%) van fer resposta clínica (completa o parcial) al tractament administrat, 18 dels quals van presentar posteriorment una RG (28%).

En 6 (34%) pacients la RG va observar-se exclusivament dins del camp de tractament de RT, en 4 (22%) pacients fora, en 1 pacient (5%) la recidiva va ser exclusivament marginal (isodosi del 70%) i en 7 (39%) pacients el tipus de RG va ser combinada. De les 11 RG localitzades fora del camp de tractament (4 pacients únicament fora i 7 pacients combinades), la mediana de la distància del gangli recidivat al GTV planificat va ser de 9,2 cm (3,8-11 cm). Les dues RG identificades com a marginals (un pacient exclusivament marginal i un pacient amb recidiva combinada) es van localitzar a la isodosi del 70% de la prescripció. La taxa de RG dins del camp de tractament de RT (exclusiva o combinada) va ser del 61%.

RC (completa o parcial, n=65)		
RG totals (n=18)	Dins del camp RT	6 (34%)
	Fora del camp RT	4 (22%)
	Marginal	1 (5%)
	Combinades	7 (39%)

**Taula 19** Tipus de recaiguda ganglionar en els pacients amb resposta clínica al tractament.

Dels 18 pacients que van presentar RG, 6 s'havien tractat amb ENI (37/65) i 12 amb IFI (28/65). Dels 6 pacients tractats amb ENI, es van observar 4 RG dins del camp de tractament amb RT, 1 fora i 1 marginal. Dels 12 pacients tractats amb IFI es van observar 2 RG exclusivament dins del camp de RT, 3 RG exclusivament fora, i 7 pacients van presentar RG combinades, 6 dels quals van presentar RG fora del camp de tractament. Per tant, la taxa de RG fora del camp de tractament era del 17% (1/6) per als pacients tractats amb ENI i del 75% (9/12) per als pacients tractats amb IFI. Les diferències observades van ser estadísticament significatives ( $p=0,018$ ). D'aquesta manera, l'única variable associada al risc de RG va ser el tipus d'irradiació ganglionar, i es va veure que 6 dels 37 pacients (16%) tractats amb ENI van presentar RG envers 12 de 28 pacients (43%) tractats amb IFI ( $p=0,017$ ).

RC (completa o parcial, n=65)	ENI (n=37)		IFI (n=28)			
	RG totals (n=18)	6 (16%)	Dins	4	12 (43%)	Dins
Fora			1	Fora		3
Marginal			1	Marginal		0
Combinades			0	Combinades		7

**Taula 20** Tipus de recaiguda ganglionar en funció del tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI).

En 15 pacients es va observar l'aparició de M1 sincròniques a la recidiva locoregional. En aquests pacients, el tipus d'irradiació ganglionar també es va associar de manera significativa amb el risc d'aparició de M1 sincròniques a la recidiva locoregional. Així, d'aquests 15 pacients, 5 (33%) tractats amb ENI van presentar M1 junt amb recidiva locoregional, respecte a 10 de les mateixes característiques al grup d'IFI (67%) ( $p=0,033$ ).



La probabilitat de RG per a aquells tumors de  $\geq 50$  mm va ser del 64% vs. 36% en els tumors de  $< 50$  mm ( $p=0,053$ ).

No es va associar al risc de RG l'estadi TNM, la histologia del tumor, ni els marges aplicats en la definició del CTV ni del PTV.

## 4.16. ESTUDI DE LA TOXICITAT CRÒNICA

### 4.16.1. GRUP A

Dels 53 pacients en els quals constava toxicitat esofàgica crònica, el 4% va ser grau 1-2 i l'11% va ser grau 3.

No es va veure associat el risc de toxicitat crònica esofàgica grau 3 amb la pèrdua de pes, ni amb la longitud del tumor, ni el volum de PTV, ni el tipus d'irradiació ganglionar, ni el V50 esofàgic, ni la tècnica emprada de RT.

No va ser avaluada la mediana del V50 esofàgic donat que aquesta xifra estava per sota de la dosi prescrita.

Dels 58 pacients en què constava la toxicitat pulmonar crònica, el 35% va ser grau 1, el 2% grau 2 i el 2% grau 3.

Atès que només 2 pacients van presentar toxicitat pulmonar crònica clínicament rellevant, no es van realitzar anàlisis de regressió logística per l'associació amb la resta de variables.

La mediana de la DMP va ser de 21,1 Gy (4-32 Gy), la mediana de V5 pulmonar va ser de 61% (22%-100%) i la mediana del V20 pulmonar va ser de 18,2% (3-38%). El V20 pulmonar va ser significativament inferior en el grup de pacients tractats amb IMRT/VMAT.

	3D-CRT	IMRT/VMAT	p valor
DMP (Gy)	21 (4-32)	17 (13-29)	0,096
V5 pulmonar (%)	63 (24-87)	57 (22-100)	0,771
V20 pulmonar (%)	20 (6-38)	10 (3-24)	<b>0,019</b>

Taula 21 Paràmetres dosimètrics pulmonars en funció de la tècnica de RT utilitzada.

Només un pacient del grup A va desenvolupar un vessament pericardíac crònic. Es tractava d'un pacient amb un carcinoma escamós del terç inferior de l'esòfag tractat amb 3D-CRT amb una dosi mitjana cardíaca de 26 Gy.

No es va registrar cap cas de cardiopatia isquèmica entre els pacients avaluats.

#### 4.16.2. GRUP B

Dels 71 pacients en què constava la toxicitat esofàgica crònica, el 15% va ser grau 1-2 i el 15% va ser grau 3. No es van observar toxicitats esofàgiques cròniques grau  $\geq 4$ .

La toxicitat esofàgica crònica no es va veure associada amb la pèrdua de pes, la longitud del tumor, tipus d'irradiació ganglionar, volum de PTV, tècnica emprada de RT, ni dosi total de RT administrada.

La mediana del V50 esofàgic va ser del 64% (4-99%) i no es va associar amb el risc d'esofagitis grau  $\geq 3$ . La mediana de V50 esofàgic amb tècnica 3D-CRT va ser del 63,5% i del 62,6% si s'utilitzava IMRT o VMAT ( $p=0,817$ ).

Dels 70 pacients en què constava la toxicitat pulmonar crònica, el 36% va ser grau 1 i el 9% grau 2. Un pacient va presentar una pneumònia per aspiració vs. pneumonitis grau 4 als 8 mesos de la finalització de la QTRT que havia consistit en RT 59,4 Gy en fraccions de 1,8 Gy, associada a carboplatí i paclitaxel, i en què el DVH mostrava una LMD de 7 Gy, i uns V5 i V20 del 37% i 19% respectivament.

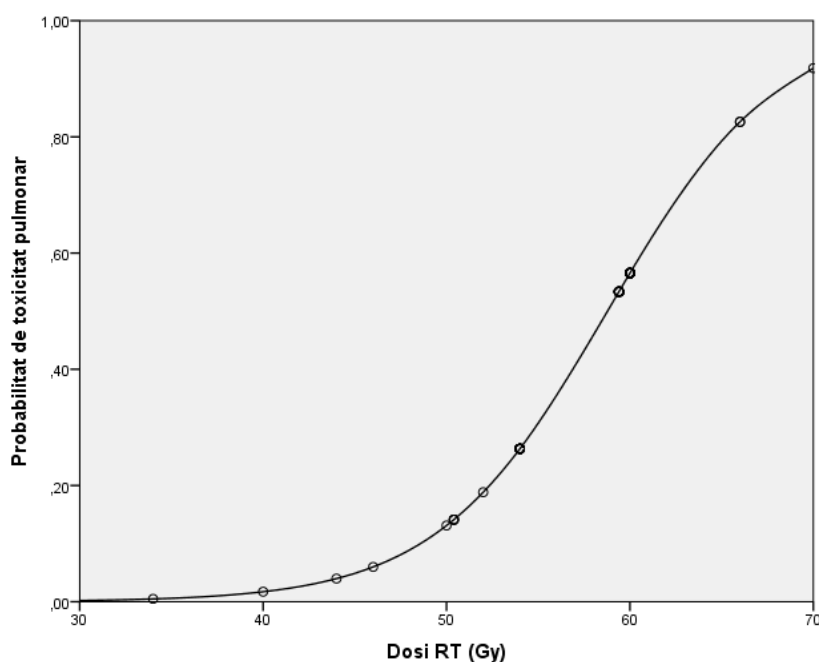
La toxicitat pulmonar crònica no es va veure associada de manera significativa amb l'estadi TNM, la longitud del tumor, tipus d'irradiació ganglionar, tècnica emprada de RT, volum del PTV, ni volums pulmonars irradiats (DMP, V5 ni V20 pulmonar).

La mediana de la DMP va ser de 11,1 Gy (0,5-31 Gy), la mediana de V5 pulmonar va ser de 52,4% (11-100) i la mediana del V20 pulmonar va ser de 21,8% (1,6-36,2) i cap d'elles no es va relacionar amb el tipus de tècnica de RT emprada.

	3D-CRT	IMRT/VMAT	p valor
DMP (Gy)	19 (0-40)	14 (0-40)	0,325
V5 pulmonar (%)	51 (14-91)	65 (11-100)	0,109
V20 pulmonar (%)	22 (8-36)	22 (1-35)	0,819

Taula 22 Paràmetres dosimètrics pulmonars en funció de la tècnica de RT utilitzada.

El risc de presentar toxicitat pulmonar crònica es va veure associat a les dosis de RT, essent l'OR d'1,24 (IC 95% 1,06-1,46), és a dir, que el risc de patir toxicitat pulmonar s'incrementava un 24% per cada unitat de dosi (Gy) de RT que augmentava (p=0,008).



**Fig. 55** Probabilitat de toxicitat pulmonar en funció de la dosi de RT.

<b>R cuadrado de Nagelkerke</b>	0,162
---------------------------------	-------

La  $R^2$  de Nagelkerke ens indicaria que la probabilitat de toxicitat pulmonar estaria explicada en un 16% per la dosi total de RT.

Dels 70 pacients en què constava informació sobre la toxicitat cardíaca crònica, només en 1 pacient es va registrar toxicitat cardíaca grau 2. Un pacient amb un carcinoma escamós de terç inferior de l'esòfag va presentar cardiopatia isquèmica (grau 3), en què s'havia administrat un tractament amb RT (59,4 Gy en fraccions de 1,8 Gy) concomitant a QT (CDDP i 5-FU). La dosi mitjana rebuda pel cor havia estat de 32,96 Gy i el V30 de 35,76%.

No es va observar associació entre la toxicitat cardíaca i la resta de variables estudiades.



**DISCUSSIÓ**

---



## 5. DISCUSSIÓ

El tractament amb QT i RT ha esdevingut fonamental des de fa dècades en la millora de la supervivència del càncer d'esòfag localment avançat, tant des del vessant del tractament preoperatori com en la indicació de tractament definitiu en pacients no operables. La combinació dels dos tractaments s'ha demostrat, fins al moment actual, superior a la utilització de les dues estratègies separatament, sobretot respecte a l'ús de RT exclusiva i fonamentalment en l'escenari de la neoadjuvència<sup>87 88 101 102</sup>. El possible efecte de la QT sobre la malaltia microscòpica distant al tumor primari i la sensibilització de les cèl·lules tumorals per augmentar els beneficis de la RT sobre la malaltia locoregional, ha fet que el seu ús combinat sigui el tractament d'elecció en els pacients amb càncer d'esòfag. Hi ha, però, certes qüestions encara no contestades en la bibliografia disponible. En primer lloc, els estudis publicats utilitzen esquemes de QT i RT heterogenis, amb dosis i fraccionaments a voltes no comparables, i sovint amb un nombre de pacients insuficient que assegurin la potència estadística necessària per trobar diferències fermes (veure taula resum dels estudis fase III de QTRT preoperatòria, a la introducció, pàgina 41). Procedent dels resultats d'estudis fase III i metanàlisis es pot concloure que el tractament concomitant de QTRT preoperatòria és superior a cirurgia sola en termes de supervivència<sup>98 101 102 87 88</sup>. Tanmateix, l'estàndard de tractament en cada moment es deriva d'aquells estudis millor dissenyats, amb major nombre de pacients i seguiment, però sense una comparació directa entre altres opcions conegudes de combinació de QT i RT. De manera similar, en els estudis que fan referència al tractament quimioradioteràpic exclusiu de les neoplàsies esofàgiques<sup>113 115</sup>, el millor esquema de QT i sobretot la dosi òptima de RT per aconseguir el millor control local i impacte en la supervivència, continuen essent motiu de controvèrsia<sup>119</sup>. Un altre aspecte que cal destacar és que, malgrat que des del punt de vista epidemiològic, genètic i molecular, els carcinomes escamosos i els adenocarcinomes presentarien unes característiques i una evolució diferenciades, en els estudis clínics realitzats sobre pacients no metastàtics s'han inclòs les dues histologies amb similars o diferents proporcions, i els resultats obtinguts no han aconseguit demostrar que alguna de les dues no es beneficiï del tractament combinat de QT i RT, o si el benefici clínic pogués estar relacionat amb altres causes no valorades als estudis.

Amb referència específicament a l'optimització del tractament amb RT, tant en l'escenari preoperatori com radical sense IQ, disposem d'estudis que descriuen en la seva

metodologia els marges donats sobre el GTV per obtenir el camp de tractament definitiu de RT, així com de publicacions que recomanen delimitacions de CTV i PTV segons els patrons de recidiva locoregional observats als seus pacients<sup>133</sup>, o segons les anàlisis anatomopatològiques de pacients sotmesos a IQ sense tractament previ<sup>132</sup>, i també d'estudis fonamentalment retrospectius i metanàlisis que debaten sobre els beneficis dels tipus d'irradiació ganglionar (ENI o IFI), on es troben resultats a favor i en contra de cada tècnica<sup>138 139</sup>. Les guies clíniques ens proporcionen una eina fonamental en la presa de decisions i ajuda en la delimitació de volums, però cal considerar que es basen en l'opinió d'experts sobre casos concrets i seleccionats, i no directament en les dades dels patrons d'extensió de la malaltia o de la recidiva<sup>134</sup>. Per finalitzar, en el context de la delimitació de volums de RT (tant de tumor primari com extensió ganglionar) no podem oblidar que els mètodes diagnòstics utilitzats en els estudis clínics publicats no són homogenis i, en la majoria de casos, sense l'ús universal de proves considerades fonamentals en el moment actual, com el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC.

La toxicitat aguda i crònica associada al tractament mèdic del càncer d'esòfag ha estat relacionada amb la dosi rebuda als diferents òrgans de risc circumdants, i a la dosi rebuda per l'esòfag en el context del tractament. Aconseguir respectar les restriccions clàssicament establertes per reduir la probabilitat del desenvolupament de toxicitat greu<sup>161</sup> proporciona l'administració d'un tractament segur, amb un equilibri adequat entre el bon cobriment del nostre volum de tractament sense perjudici en forma de toxicitat.

En el nostre treball, l'anàlisi realitzada a partir de la revisió dels resultats assolits pels pacients avaluats s'ha dividit en tres parts:

- L'estudi de la supervivència fonamentalment en funció de la resposta inicial al tractament, en pacients tractats amb intenció preoperatòria i en pacients tractats amb intenció radical sense IQ.
- Els patrons de recidiva local i ganglionar en funció dels marges aplicats sobre el tumor primari i el tipus d'irradiació ganglionar.
- La toxicitat associada al tractament emprat.

El punt de partida per a la indicació de l'estratègia terapèutica a seguir en els nostres pacients va ser la seva presentació i discussió a un comitè multidisciplinari de tumors, des d'on després d'avaluar les característiques individuals del pacient i del tumor, es va indicar el tractament considerat com més adient en cada cas. L'avaluació integral multidisciplinària en comitès amb participació de totes les especialitats implicades en el diagnòstic i tractament dels pacients amb càncer d'esòfag ha estat reconeguda com un



factor de qualitat en el maneig dels pacients i proposada com a obligatòria en guies europees de pràctica clínica<sup>179</sup>.

Després d'indicar el tractament més apropiat per a cada pacient, i dividits entre pacients que rebrien QTRT amb intenció preoperatòria i QTRT amb intenció radical sense IQ, la comparació directa entre els dos grups analitzats és difícil ja que el grup B conté pacients de més edat, patologies concomitants importants com l'hepatopatia, tumors amb reseccabilitat qüestionable per la seva localització o extensió, presència de tumors sincrònics, o M1 en el moment del diagnòstic. En una anàlisi retrospectiva de la mortalitat associada a esofagectomia en més de 700 pacients, es va observar que la mortalitat global de la sèrie estudiada era del 4,8% i l'edat era un factor independent pel risc de mort a l'anàlisi multivariat, sent el risc de mort el doble per cada 10 anys d'increment de l'edat del pacient<sup>180</sup>. Als principals estudis fase III que comparen el tractament trimodal (QTRT preoperatòria seguida d'IQ) contra IQ exclusiva, no s'inclouen els tumors T4<sup>94 93 96 98</sup>, i la presència d'un tumor sincrònic o antecedent de neoplàsia són criteris d'exclusió per a la participació en estudis clínics. Els nostres pacients del grup B es considerarien, per tant, com una cohort de pacients desfavorable des del punt de vista del pronòstic oncològic i les supervivències observades no haurien de ser comparades amb les observades al grup A.

Considerada la FGS com una exploració obligatòria per al diagnòstic clínic i anatomopatològic del tumor, es va realitzar a tots els pacients avaluats. Es pot observar que l'EUS es va realitzar en la majoria dels pacients del grup A. L'estudi detallat de l'estadi local que ens ofereix l'EUS<sup>52</sup>, amb una sensibilitat i especificitat superior al 80%, és fonamental per a la valoració de l'extensió en profunditat del tumor a través de la paret esofàgica, la detecció d'adenopaties sospitoses circumdants i per a la discriminació de tumors superficials que, en absència d'afectació ganglionar, s'haguessin valorat per cirurgia primària sense tractament neoadjuvant. De cara a confirmar l'absència de malaltia a distància es va fer servir la TC toracoabdominal, amb una especificitat publicada del 92% per la detecció de M1<sup>45</sup>, i en cas de negativitat d'aquest es completava l'estudi amb un <sup>18</sup>F-FDG PET-TC per confirmar M0, que ratificava la indicació del tractament i l'abordatge terapèutic i suposava una eina de gran utilitat en el disseny dels volums de tractament que esdevindrien la base dels camps de tractament amb RT.

Amb un bon compliment del tractament mèdic indicat (100% entre els pacients del grup A i 90% entre els pacients del grup B), la toxicitat més destacable va ser l'hematològica, amb un 7% i 19% de neutropènia grau  $\geq 3$  al grup A i B respectivament. Comparades

amb estudis de tractaments preoperatoris recents, en la nostra sèrie es va observar una major aparició de neutropènia que a l'estudi CROSS<sup>98</sup>, que reporta un 2%, i menys que a l'estudi NEORCT<sup>100</sup>, que publica un 45%.

La toxicitat aguda més freqüent va ser l'esofàgica, i la grau 3 va ser discretament superior en termes absoluts en el grup de pacients del grup B. Directament relacionat amb aquest tipus de toxicitat, observem que el tractament de suport nutricional invasiu (SNG o jejunostomia) va ser més utilitzat entre els pacients que van realitzar QTRT hiperfraccionada amb intenció preoperatòria (59% del grup A) que en els pacients que van realitzar QTRT normofraccionada amb intenció radical (31% del grup B), però no significativament diferent del grup de pacients del grup A que van rebre un esquema normofraccionat de RT. A l'anàlisi retrospectiva d'una sèrie de pacients de la nostra institució publicada amb anterioritat<sup>181</sup>, on s'anitzaven exclusivament pacients amb carcinoma escamós d'esòfag localment avançat tractats amb QTRT hiperfraccionada, es va observar una toxicitat esofàgica grau 3 del 37% amb un 28% d'ingressos en els pacients tractats d'aquesta manera. La col·locació prèvia d'una sonda nasogàstrica, o una jejunostomia en situacions d'estenosi infranquejable, reduïa notablement la necessitat d'ingrés i d'interrupcions del tractament per esofagitis. Això va fer que, de manera personalitzada, s'instés al pacient a una mesura invasiva preventiva abans de l'inici, per mantenir els requeriments nutricionals durant la neoadjuvència si aquesta es proposava en règim d'hiperfraccionament. És aquest motiu, probablement, el responsable de les diferències observades en el tractament de suport dels dos grups analitzats, no relacionat completament amb la toxicitat detectada, sinó en la prevenció d'aparició d'aquesta.

Un cop finalitzat el tractament, als pacients se'ls indicava una FGS i un TC toracoabdominal o un <sup>18</sup>F-FDG PET-TC d'avaluació de resposta. La realització de la FGS després del tractament amb QTRT va ser més freqüent entre els pacients del grup B, i el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC més sol·licitat entre els pacients del grup A. L'avaluació de la resposta després del tractament neoadjuvant anava dirigida a l'estudi del tumor a nivell locoregional però, sobretot, a descartar progressió sistèmica durant el tractament que contraindiqués cirurgia. En aquest sentit, la nostra preferència era sol·licitar un <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en els pacients del grup A, previ a la IQ. En un article de consens de recomanació de l'ús del <sup>18</sup>F-FDG PET-TC, aquest es qüestionava com a útil en la restadificació dels pacients després de QTRT<sup>58</sup>, malgrat que la revisió sistemàtica de Facey *et al.*<sup>182</sup> va mostrar-se superior a TC i equiparable a l'EUS en l'avaluació de la resposta i el pronòstic després de tractament neoadjuvant. En la nostra sèrie de pacients avaluats no es va fer servir l'EUS de control posterior al tractament combinat de QTRT,

després de considerar que la fibrosi, la inflamació i els canvis induïts sobre la paret esofàgica reduïen l'exactitud dels resultats de la prova<sup>183</sup>.

A continuació es reflexiona sobre els resultats observats en els nostres pacients, diferenciant cada grup de tractament.

## 5.1. GRUP A

Malgrat que la QTRT preoperatòria s'ha demostrat superior a la cirurgia exclusiva en càncer d'esòfag en diferents estudis i metanàlisis, l'heterogeneïtat dels esquemes de tractament utilitzats fa difícil establir un estàndard, ja que no hi ha comparació directa entre les múltiples combinacions de tractament utilitzades que avaluin la superioritat d'una opció envers altra. Quan al nostre centre es va optar per un abordatge diferenciat a l'estratègia preoperatòria del càncer d'esòfag en funció de la seva histologia, va ser sobre la idea coneguda, encara que no contrastada en estudis clínics, del diferent comportament biològic dels carcinomes escamosos i els adenocarcinomes de l'esòfag. Entenent que els carcinomes escamosos de l'esòfag podien presentar semblances amb els tumors de l'esfera de cap i coll, on altres tipus d'hiperfraccionament havien estat provats amb èxit<sup>184</sup>, amb el coneixement dels resultats i dels patrons de toxicitat avaluats en l'hiperfraccionament en tumors anatòmicament equiparables, com el càncer de pulmó<sup>185</sup>, i amb estudis aleatoritzats d'hiperfraccionament en càncer d'esòfag amb bons resultats<sup>93</sup>, es va establir aquest com a tractament d'elecció per als pacients amb carcinoma escamós d'esòfag en l'escenari de la neoadjuvència.

L'hiperfraccionament permet administrar dosis altes de radiació en fraccions de dosis baixes, administrades 2 cops al dia, aconseguint escurçar el temps total de tractament i limitant el temps de repoblació cel·lular tumoral entre fraccions de RT, ambdós mecanismes amb influència sobre el control de la neoplàsia, a expenses d'un augment de la toxicitat aguda però amb una incidència similar d'efectes secundaris a llarg termini. L'estudi d'Urba *et al.*<sup>93</sup>, però, amb un esquema de RT hiperfraccionada com l'administrat a la nostra sèrie, va mostrar un perfil de toxicitat favorable respecte a la resta d'estudis inclosos al metanàlisis de Fiorica *et al.*<sup>102</sup>. En una anàlisi exclusivament de carcinomes escamosos prèviament publicada pel nostre grup<sup>181</sup>, es van reportar dades significatives de resposta completa patològica (34%) amb excel·lents taxes de supervivència pels pacients que l'assolien (72% a 5 anys), malgrat una toxicitat aguda esofàgica no menyspreable que va reduir-se amb la col·locació d'una jejunostomia o d'una sonda nasogàstrica de nutrició enteral, prèvia a l'inici del tractament, com s'ha comentat anteriorment.

Els adenocarcinomes d'esòfag del grup A, equiparats amb la histologia més habitual de les neoplàsies del tracte gastrointestinal, es van tractar amb esquemes de QT similars als carcinomes escamosos, però la RT es va administrar en la majoria dels casos de manera normofraccionada, amb un rang de dosi equiparable amb altres neoplàsies digestives<sup>71 186</sup>.

El 88% dels pacients del grup A disposaven de <sup>18</sup>F-FDG PET-TC de valoració de resposta al tractament. Això va permetre detectar progressió de la malaltia prèvia a la indicació de cirurgia i també avaluar la resposta metabòlica del tumor primari i les adenopaties al tractament administrat. A la nostra sèrie, 3 pacients (4,4%) van presentar progressió en forma de M1 a distància després del tractament preoperatori. La taxa de progressió a distància després de tractament neoadjuvant de la nostra sèrie és similar a la publicada en estudis recents, al voltant del 4% reportat a l'estudi CROSS<sup>98</sup> i inferior a l'observada en l'estudi de cohorts prospectiu preSANO<sup>187</sup>, observada fins en el 9% dels casos. Es considera fonamental detectar aquest subgrup de pacients que no es beneficiarien de la cirurgia, ja que aquesta no els aportaria una millora de la supervivència ni de la seva qualitat de vida.

Des del nostre coneixement, no hi ha en el moment actual cap estudi aleatoritzat de QTRT preoperatoria en el qual el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC sigui obligatori com a part de l'estudi diagnòstic. Només a CROSS<sup>70</sup>, Mariette *et al.*<sup>99</sup> i NEORTC<sup>100</sup> el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC s'informava com a opcional però no formava part de l'avaluació de la resposta al tractament neoadjuvant.

Encara que amb una tendència a la significació estadística, en els nostres pacients del grup A el percentatge de la reducció del valor del SUVmax després de QTRT no es va relacionar amb la RCp (reducció del SUV max  $\geq$  50% en el 38% de pacients amb RCp respecte al 23,5% de les RP,  $p=0,08$ ), i tampoc no es va observar que aquesta reducció del valor de SUVmax tingués impacte en la SG dels pacients del grup A. Treballs retrospectius com el de la Universitat de Colònia<sup>188</sup> sobre 119 pacients amb carcinomes escamosos i adenocarcinomes d'esòfag no va mostrar una associació significativa entre la resposta patològica i la reducció de SUV en <sup>18</sup>F-FDG PET-TC realitzat a les 2-3 setmanes de la finalització d'un tractament amb QTRT neoadjuvant. En sentit oposat, algunes revisions han reportat que la reducció d'un 30-50% del valor de SUV basal s'associa a una bona resposta al tractament<sup>58</sup>. Un estudi fase II prospectiu en 46 pacients amb càncer d'esòfag (81% d'adenocarcinomes) també va observar relació entre la reducció de SUV basal i la resposta patològica després de QTRT<sup>189</sup>. En un altre treball publicat el 2007 es va observar correlació entre la resposta metabòlica i la

resposta patològica, i aquesta associada a un increment de la SLP i de la SG<sup>190</sup>. Una revisió sistemàtica de 20 treballs estimava, després de l'anàlisi combinada de les dades, una sensibilitat del 67% i una especificitat del 68% en la predicció de la resposta tumoral després de tractament neoadjuvant<sup>191</sup>. Actualment es troba en marxa un estudi multicèntric observacional (estudi PRIDE)<sup>192</sup> que estudia el disseny d'un model predictiu de resposta clinicopatològica individual a la QTRT neoadjuvant, utilitzant com a mètodes de valoració de resposta fonamentalment la <sup>18</sup>F-FDG PET-TC i la RM. La manca de significació estadística de la reducció del SUVmax amb el tipus de resposta i la SG a la nostra sèrie podria ser deguda al moment de la realització del <sup>18</sup>F-FDG PET-TC, ja que el PET es realitzava a les 4 setmanes de la finalització del tractament amb QTRT i en aquest moment els signes metabòlics de l'esofagitis aguda associada al tractament podrien impedir observar el grau real de resposta, com s'explica al treball de Kim *et al.*<sup>193</sup>, i que s'analitzaria amb l'estudi anatomopatològic de la peça quirúrgica. D'aquesta manera, en la nostra sèrie de pacients analitzats el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC va ser més útil en la detecció de progressió que en l'avaluació de la resposta locoregional.

Un cop avaluada la resposta i descartada la progressió de la malaltia en el curs del tractament neoadjuvant, els pacients se sotmetien a esofagectomia, de les quals pràcticament el 80% van ser esofagectomies transtoràciques (tipus Ivor-Lewis o McKweon en funció de la localització del tumor). La mortalitat quirúrgica observada a la nostra sèrie va ser de l'1,5% del global dels pacients, i de l'1,6% dels pacients operats. No es va comptabilitzar cap mort a causa de la IQ en els 90 dies següents a la data de la cirurgia. Aquesta xifra es troba dins del rang dels millors estàndards de qualitat publicats<sup>194</sup> on es reporta un 2,4% de mortalitat associada a esofagectomia sobre una enquesta de centres de gran volum de cirurgies esofàgiques. Als EUA les dades publicades sobre mortalitat oscil·len entre 8% i el 23% en funció de si es tracta de centres de gran volum o poc volum d'esofagectomies<sup>65</sup>. La taxa de complicacions respiratòries grau 3 i 4 observada en els nostres pacients va ser del 17,7% i del 14,5% respectivament, i es va observar una taxa de dehiscència de sutura grau 3 i 4 del 4,8% i del 6,4% respectivament, en la línia també de les publicades a l'article de Low *et al.*<sup>194</sup>. En el maneig postoperatori, amb impacte en l'evolució satisfactòria dels pacients i la millora de les complicacions relacionades amb la IQ, s'ha de considerar l'atenció que reben els nostres pacients a les unitats de cures intensives, que poden aconseguir pal·liar l'evolució tòrpida d'una cirurgia no exempta de complicacions greus, com les reportades a una sèrie retrospectiva del nostre centre entre els anys 1985 i 2004, on també es descriuen les variables associades a aquestes complicacions, fet que de manera prospectiva ajudaria a detectar els factors de risc i a seleccionar els pacients

que es podrien beneficiar de la IQ<sup>195</sup>. La taxa de reseccions R0 va ser del 83% dels pacients en què es va aconseguir una exèresi macroscòpicament completa. No es va observar, però, relació entre la SG i les reseccions R0 en els nostres pacients avaluats, de la mateixa manera que Liu *et al.*<sup>196</sup> han publicat recentment on no es va poder demostrar a la seva anàlisi de 217 pacients que l'estat dels marges tingués repercussió sobre la SG si els pacients havien rebut QTRT preoperatòria i posterior esofagectomia.

Des del punt de vista de les respostes anatomopatològiques, es va observar RCp en 20 pacients del grup A (30% del total, 32% dels operats i 34% dels resecats), sense que les diferències en la taxa de RCp observades segons la histologia del tumor assolissin la significació estadística (23% en carcinomes escamosos vs. 42% en adenocarcinomes,  $p=0,11$ ). Les taxes publicades de RCp global després de tractament preoperatori de QTRT en els principals estudis fase III han oscil·lat entre el 16% al treball de Burmeister *et al.*<sup>95</sup> i el 43% al de Lee *et al.*<sup>94</sup> i a l'estudi NEORCT<sup>100</sup>, però la majoria dels treballs han reportat unes taxes de RCp al voltant del 25-33%<sup>89 91 92 99</sup>. A l'estudi d'Urba *et al.*<sup>93</sup> es va observar una taxa de RCp del 28% utilitzant un esquema de RT hiperfraccionada, a l'estudi de Tepper *et al.*<sup>96</sup> de 18% i van Hagen *et al.*<sup>98</sup> del 29%, en el rang de la nostra taxa de RCp observada (30%). Al treballs de van Hagen *et al.*<sup>98</sup> i de Burmeister *et al.*<sup>95</sup> la taxa de RCp va ser superior al subgrup de carcinomes escamosos respecte als adenocarcinomes de manera estadísticament significativa. Una revisió retrospectiva de 297 pacients va reportar una major taxa de RCp als carcinomes escamosos (51%) vs. els adenocarcinomes (29%),  $p < 0,01$ , però si s'analitzava la SG entre els pacients responsius, els adenocarcinomes tenien una major SG a 2 anys, respecte als carcinomes escamosos (85% vs. 54%,  $p < 0,01$ )<sup>197</sup>. Aquest fet no es va observar als resultats dels nostres pacients, en els quals la taxa de resposta dels adenocarcinomes quasi doblava la dels carcinomes escamosos, sense que aquesta diferència assolís la significació estadística. En una revisió de 100 pacients publicada per Saigí *et al.*<sup>198</sup>, en una població de característiques demogràfiques equiparables a la nostra, ni la taxa de RCp ni la SG no van ser significativament diferents entre les dues histologies, encara que s'observaven diferents patrons de recaiguda. A l'estudi d'Urba *et al.*<sup>93</sup> els carcinomes escamosos es van associar a una pitjor SG a l'anàlisi multivariable. Quant a la proporció de subtipus histològics avaluats, en el nostre grup de pacients predominaven els carcinomes escamosos, mentre que els adenocarcinomes eren el subtipus histològic més freqüent, entre d'altres, als treballs de van Hagen *et al.*<sup>98</sup> i Burmeister *et al.*<sup>95</sup>.

A la nostra sèrie de pacients del grup A, la mediana de SG va ser de 44,4 mesos (IC 95% 8,4-90 mesos), amb diferències en termes absoluts a favor del subtipus

adenocarcinoma però sense arribar a la significació estadística (27,6 mesos en carcinoma escamós [IC 95% 6-48 mesos] vs. 72 mesos en adenocarcinoma [IC 95% 26,4-118,8 mesos],  $p=0,196$ ). A la metanàlisi de Fiorica<sup>102</sup> es postulava que el benefici de la QTRT preoperatòria era més evident en els adenocarcinomes. La SG per al global dels pacients del grup A va ser del 82% a 1 any, del 52% a 3 anys i del 46% a 5 anys. Malgrat que no és possible fer comparacions directes entre els nostres resultats i els d'altres publicacions, respecte als estudis fase III sobre QTRT preoperatòria, podem observar que la mediana de SG assolida pels nostres pacients era similar a les més altes de les publicades prèviament, que es trobaven en el rang de 18,6-28,2 mesos, i que la SG a 3 anys era superior a la publicada de 30-32% en els braços de tractament trimodal<sup>91 92 93 94 95</sup>. Només els treballs aleatoritzats de Tepper *et al.*<sup>96</sup> (amb 56 pacients inclosos dels 475 previstos), Mariette *et al.*<sup>99</sup> (que avaluava el paper de la QTRT en estadis inicials) i el de Yang *et al.*<sup>100</sup> (amb una toxicitat grau 3-4 del 54%) van mostrar medianes i taxes de SG superiors. La mediana de SG observada a la nostra sèrie també és similar a la publicada a l'estudi CROSS, que va ser de 49,4 mesos al braç de tractament preoperatori, amb una SG a 1, 3 i 5 anys del 82%, 58% i 47% respectivament. A la publicació de Shapiro *et al.*<sup>103</sup> amb els resultats actualitzats després d'un major seguiment, aquesta mediana de SG es reportava en 48,6 mesos (IC 95% 32,1-65,1). El nostre esquema de tractament va aconseguir, per tant, en una cohort de pacients no seleccionats, unes dades de SG en el rang de les publicacions més actuals.

A l'anàlisi univariable, l'extensió de la limfadenectomia es va relacionar amb la SG. L'extensió de la limfadenectomia s'ha associat clàssicament amb la qualitat de la cirurgia i, en alguns treballs, amb la SG dels pacients amb càncer d'esòfag<sup>61 62</sup>. En aquest sentit, també farem referència a la nostra sèrie de pacients operats del grup A. La mediana de ganglis analitzats en els nostres pacients va ser de 15 (0-53). Alguns treballs postulen una associació entre la resecció de > 15 ganglis i el benefici en la SG<sup>172</sup>, i altres augmenten aquesta xifra fins a 23 ganglis examinats per millorar la SG a 5 anys del 34% al 48% ( $p<0,001$ )<sup>62</sup>. Els nostres resultats són concordants amb els resultats publicats. Així, a l'anàlisi univariable de la SG dels nostres pacients del grup A es va observar una relació entre l'extensió de la limfadenectomia i la SG, sent la mediana de 85,6 mesos en pacients amb  $\geq 15$  ganglis i de 21,6 mesos per a aquells amb < 15 ganglis analitzats ( $p=0,021$ ).

A l'anàlisi multivariable es van associar a una millor SG, SCE i SLP, la RCp i l'absència d'afectació ganglionar, ambdós reconeguts com factors pronòstics del càncer d'esòfag.

El grau de resposta patològica comporta des del primer moment un pronòstic i una evolució diferent respecte als pacients que no l'assoleixen, fins i tot comparat amb aquells que fan RPP. La RCp ha estat estudiada com a factor pronòstic no solament al càncer d'esòfag, sinó en altres tumors del tracte gastrointestinal, on l'obtenció de resposta s'ha vist associada a una millor SG i SLP<sup>171</sup>. La SG a 1, 3 i 5 anys observada en els nostres pacients que van fer RCp al tractament de QTRT preoperatòria va ser del 90%, 85% i 73% respectivament, vs. el 63%, 35% i 31% respectivament entre els pacients que havien assolit RPP ( $p=0,001$ ). Es va mantenir com a factor pronòstic independent a la SG, SCE i SLP. D'aquesta manera els pacients que assolien RCp tenien una SG i una SLP més de quatre cops superior i una SCE quasi vuit cops superior als pacients que no obtenien RCp. La RCp també es va associar amb la SLR locoregional i només 2 pacients van fer recidiva ganglionar entre el grup dels pacients responsius. I per últim, només 4 pacients van desenvolupar M1 al llarg del seguiment si havien obtingut RCp.

La resposta patològica ha estat àmpliament estudiada i associada amb la SG en el càncer d'esòfag tractat amb QT o QTRT preoperatòria. *Urba et al.*<sup>93</sup>, van reportar una mediana de SG de 49,7 mesos per a aquells pacients amb RCp respecte a 12 mesos per a aquells pacients amb tumor residual ( $p=0,01$ ). No es va reportar l'impacte de la RCp en el pronòstic dels pacients de l'estudi CROSS<sup>98</sup>, ni de *Tepper et al.*<sup>96</sup>, i *Ancona et al.*<sup>86</sup> van publicar els resultats en pacients tractats amb QT neoadjuvant, en els quals la SG millorava en els pacients responsius (considerats aquells amb RCp i RPP) respecte als pacients que no feien resposta,  $p=0,002$ . En la mateixa línia, *Berger et al.*<sup>199</sup> van observar que els pacients que obtenien infraestadificació després de QTRT tenien una millor SG i SLP respecte a aquells pacient sense resposta ( $p=0,022$ ).

Quant al grau d'afectació ganglionar, a la nostra sèrie de pacients del grup A, en els pacients amb ganglis positius a l'anàlisi anatomopatològic després de tractament neoadjuvant es reduïa un 79% la SG, un 92% la SCE i un 73% la SLP respecte a aquells pacients pN0.

Com s'ha dit anteriorment, la presència d'afectació ganglionar a la peça de resecció quirúrgica ha estat estudiada en diferents treballs i es considera, junt amb el tipus de resposta al tractament, dels principals factors pronòstics en càncer d'esòfag. L'estadificació TNM a la seva setena edició va diferenciar entre pN1 (1-2 ganglis +), pN2 (3-6 ganglis +), pN3 ( $\geq 7$  ganglis +)<sup>1</sup>, però una gran part dels treballs publicats compara altres tipus d'estratificació en funció del nombre total de ganglis afectats.



A la nostra sèrie de pacients del grup A, l'absència d'afectació ganglionar s'associava (avaluada segons la classificació TNM) a una millora de la SG en el context d'una limfadenectomia de  $\geq 15$  ganglis. Si la limfadenectomia havia aconseguit la resecció de  $\geq 15$  ganglis, la mediana de SG, de SCE i de SLP era significativament millor per a aquells pacients pN0 respecte als pacients pN1 (1-2 ganglis afectats) i pN2 (3-6 ganglis afectats). Per tant, el benefici major de la SG s'obtenia per a pacients amb ganglis negatius en l'anàlisi anatomopatològica que haguessin estat sotmesos a una cirurgia de qualitat, amb exèresi d'un nombre suficient de ganglis.

Si la limfadenectomia es considerava insuficient ( $< 15$  ganglis resecats), a la SLP cobrava importància per primer cop a la nostra anàlisi la ràtio d'afectació ganglionar (relació entre el nombre de ganglis afectats respecte el nombre total de ganglis analitzats). Així, la mediana de SLP per als pacients amb limfadenectomia insuficient amb una ràtio  $\leq 20\%$  era de 24,6 mesos, però disminuïa fins 9,6 mesos en pacients amb ràtio  $> 20\%$ . Aquesta diferència pronòstica havia estat reportada als treballs de Hu *et al.*<sup>200</sup> on el nombre total de ganglis afectats esdevenia factor pronòstic en limfadenectomies de  $\geq 15$  ganglis, mentre que la valoració de la ràtio era més adequada en casos de limfadenectomies de  $< 15$  ganglis<sup>175</sup>. La subanàlisi de la ràtio com a factor pronòstic en limfadenectomies insuficients, però, no va esdevenir estadísticament significativa a l'anàlisi de la SG i la SCE en els nostres pacients.

A l'anàlisi multivariable la SG es reduïa fins a un 79% ( $p=0,023$ ) i la SCE fins a un 92% ( $p=0,002$ ) en aquells pacients amb afectació ganglionar, amb el que es corroborava el paper pronòstic d'aquesta en la nostra sèrie dels pacients del grup A. A l'anàlisi multivariable de la SLP, l'afectació ganglionar no es va comportar com un factor pronòstic, encara que s'observava una tendència a la significació ( $p=0,055$ ).

## 5.2. GRUP B

Amb una mediana de seguiment de 15,8 mesos (2,2-136,2 mesos), la mediana de SG per la globalitat dels pacients del grup B va ser de 16,7 mesos i la SG a 1, 3 i 5 anys va ser del 71%, 35% i 23% respectivament. En l'estudi de la RTOG 85-01<sup>113</sup> publicat el 1992, que va establir el tractament amb QTRT exclusiva com l'estàndard per a pacients no operables, la mediana de SG va ser de 12,5 mesos per al grup que rebia tractament combinat, i en l'anàlisi publicada posteriorment per Cooper *et al.*<sup>114</sup>, es van observar SG del 25% a 5 anys. En l'estudi INT 0123<sup>115</sup> que comparava la QT associada a dosis altes (64 Gy) o estàndard (50,4 Gy) de RT, les medianes de SG van ser de 13 mesos i 18,1 mesos respectivament, amb una SG a 2 anys del 31% i del 40% respectivament. En el

treball publicat per Stahl *et al.*<sup>126</sup> exclusivament en pacients amb carcinoma escamós, la mediana de SG per a aquells pacients tractats amb QTRT exclusiva sense IQ va ser de 14,9 mesos, i la SG a 3 anys del 24,4%. L'estudi francès FFCD 9102 publicat per Bedenne *et al.*<sup>116</sup> reportava medianes de SG per al grup de QTRT sense IQ de 19,3 mesos i SG a 2 anys del 40%. La mediana de SG va ser de 17,5 mesos a la branca de QT basada en 5-FU i CDDP de l'estudi PRODIGE5/ACCORD17<sup>122</sup> i la SG a 3 anys va ser del 26,9%.

Es pot observar que les dades de SG assolides en la nostra sèrie es troben en la línia de les reportades pels estudis fase III més rellevants en aquest context, amb una probabilitat del 23% d'estar viu als 5 anys.

De les variables significatives a l'anàlisi univariable de la SG i la SLP en els pacients del grup B (encara que no va ser significatiu a l'anàlisi multivariable), cal destacar l'IK. La mediana de SG per als pacients amb IK 70 va ser de 13,7 mesos vs. 24,5 mesos per als pacients amb IK  $\geq$  80 ( $p=0,034$ ). L'IK és un factor pronòstic reconegut i avaluat en múltiples estudis clínics en oncologia des de la seva descripció el 1948<sup>201</sup>. En els estudis aleatoritzats s'utilitza sovint en l'estratificació dels grups de tractament i ha estat àmpliament estudiat com a factor pronòstic independent en treballs fonamentals de M1 cerebrals<sup>202</sup>, però poc descrit en el context del càncer d'esòfag localment avançat. En la nostra sèrie s'observa que l'IK es comporta com un factor associat a la SG i a la SLP, i caldria considerar-ho de manera independent en el moment de la valoració de la indicació d'un tractament radical.

Encara que hi ha bibliografia sobre les diferències observades en la resposta al tractament en funció de la histologia del tumor, amb estudis retrospectius que reporten una millor SG i SLP a favor dels carcinomes escamosos<sup>121</sup>, i d'altres amb resultats equivalents entre carcinomes escamosos i adenocarcinomes<sup>114 167 203</sup>, la mediana de la SG observada en la nostra sèrie va ser de 15,5 mesos (IC 95% 12,3-18,6 mesos) per els carcinomes escamosos i de 19,1 mesos (IC 95% 0-47,6 mesos) per els adenocarcinomes ( $p=0,416$ ). Aquesta similitud en el comportament es va mantenir en totes les supervivències analitzades.

El valor de la resposta inicial al tractament com a factor pronòstic de millor supervivència observada en el cas dels nostres pacients ha estat publicat prèviament, però sobretot des del vessant de la resposta patològica en pacients intervinguts després d'un tractament preoperatori. En el context del tractament radical amb QTRT per a tumors irreseccables, per avaluar la resposta ens hem de basar en estudis que avaluïn l'exactitud de les proves de valoració de resposta, ja que no es disposa de l'anàlisi

anatomopatològica que confirmi la resposta del tumor. En la nostra sèrie els pacients (estudiats amb FGS i/o TC toracoabdominal i/o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC) que assolien una RCc al tractament presentaven una mediana de SG significativament millor (37,3 mesos) comparada amb aquells pacients que feien RP, estabilitat o no resposta (10 mesos vs. 3 mesos vs. 2 mesos,  $p < 0,001$ ). Aquesta variable va ser l'única que es va mantenir significativa en l'anàlisi multivariable de la SG, SCE i SLP.

La validesa de la reducció del SUV en l'avaluació de la resposta i la seva implicació en la supervivència és controvertida i ha estat estudiada sobretot en l'escenari del tractament preoperatori. La resposta patològica s'ha relacionat en diferents treballs amb una reducció del SUVmax entre el 35-60% al  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC d'avaluació de resposta al tractament<sup>204</sup>. La resposta completa metabòlica per  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC després de QTRT avaluada en una sèrie retrospectiva de 163 pacients no operables (per extensió del tumor o per condicions mèdiques del pacient) comportava uns resultats favorables i equivalents a aquells pacients operats (amb millors característiques basals), en termes de SG i SLP<sup>205</sup>. En el nostre cas, si entenem la resposta metabòlica del tumor com una situació relacionada amb la resposta patològica, i aquesta alhora una variable relacionada amb la SG, és esperable haver trobat una relació positiva entre la reducció de SUVmax  $\geq 50\%$  i aquells pacients amb major supervivència respecte a una reducció de SUVmax  $< 50\%$  (40,8 mesos vs. 15,1 mesos,  $p = 0,015$ ), que indicaria que la supervivència augmenta si el pacient respon, avaluada aquesta resposta mitjançant  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC. La relació favorable entre la taxa de reducció de SUVmax també es va veure relacionada amb la SCE i la SLP en la nostra anàlisi que, de la mateixa manera, indicaria l'associació positiva entre la bona resposta inicial i la probabilitat de no morir pel tumor i no presentar progressió de la neoplàsia durant el seguiment.

L'impacte de la dosi de RT en la SG ha estat clàssicament un tema de controvèrsia. Des de l'estudi de Minsky *et al.*<sup>115</sup> que establia la dosi estàndard en 50,4 Gy per a pacients tractats amb QTRT exclusiva, múltiples publicacions posteriors han destinat les seves anàlisis a la recerca de l'associació de dosis més altes i millor SG, amb resultats gairebé sempre negatius<sup>206</sup>. Només en població asiàtica les dosis  $> 60$  Gy s'han relacionat amb millor SG a 5 anys<sup>207</sup> com també es va publicar als resultats d'una metanàlisi recent<sup>119</sup>. En la nostra sèrie de pacients del grup B no es va observar una relació entre la dosi de RT administrada i la probabilitat d'assolir RC al tractament, però aquells que havien rebut una dosi entre 56-60 Gy eren els que presentaven millor mediana de SG (24,4 mesos) respecte a la resta de grups ( $< 50$  Gy vs. 52-54 Gy vs.  $> 60$  Gy),  $p = 0,002$ . Tanmateix, aquesta diferència es perdia si s'eliminaven de l'anàlisi aquells pacients que havien rebut  $< 50$  Gy, ja que es tractava de pacients que no havien completat el tractament planificat

per toxicitat greu. Aquesta dada és similar a la que van reportar Minsky *et al.*<sup>115</sup> en el seu estudi aleatoritzat, on les diferències en la SG no es veien modificades en excloure de l'anàlisi els pacients que no havien finalitzat el tractament amb la dosi assignada de RT. La dosi de RT no es va associar a la SG en l'anàlisi multivariable.

Encara que la probabilitat de RL es va veure estadísticament relacionada amb la dosi rebuda de RT ( $p < 0,001$ ) l'augment d'un Gy només suposava una reducció d'un 2% de la probabilitat de RL a la nostra sèrie, degut la probabilitat baixava del 27% amb dosis de 50 Gy fins al 20% amb dosis de 70 Gy.

D'altra banda en la nostra sèrie es va observar una relació entre l'augment de dosi de RT i el risc de toxicitat pulmonar crònica amb un OR d'1,24 (IC 95% 1,06-1,46) ( $p=0,008$ ), encara que la toxicitat pulmonar crònica reportada de la nostra sèrie va ser majoritàriament grau 1-2. La interpretació conjunta d'aquests tres resultats ens indicaria que dosis majors de RT disminueixen moderadament el risc de RL sense augmentar la taxa de resposta ni la SG dels pacients avaluats, però augmentant notablement el risc de toxicitat pulmonar crònica.

La SCE no sempre apareix reportada als estudis, malgrat que respecte a la SG discrimina aquells pacients que han sofert un determinat esdeveniment relacionat de manera directa amb el tumor objecte d'estudi. La mediana de SCE als pacients del grup B de la nostra sèrie va ser de 26 mesos (IC 95% 8-44), i novament es va veure associada al percentatge de reducció del SUVmax (40 mesos si  $\geq 50\%$  vs. 14 mesos si  $< 50\%$ ,  $p=0,043$ ), valorat com un indicador de resposta favorable al tractament amb implicació sobre la supervivència lligada al càncer, i amb la resposta assolida després del tractament, com s'observava en les dades de SG. L'afectació ganglionar també es va relacionar amb la SCE en l'anàlisi univariable, i a la nostra sèrie els pacients N0 presentaven una mediana de SCE de 28 mesos que baixava fins a 11 mesos i 6 mesos si es tractava de N1-2 o N3 respectivament ( $p=0,045$ ). Aquesta dada ratificaria la majoria de treballs on es publica que l'afectació ganglionar és un dels factors pronòstics més importants en el càncer d'esòfag. En l'anàlisi multivariable l'afectació ganglionar va perdre la significació estadística i no es va associar a la SCE. Un factor de confusió associat a aquesta observació podria procedir des de la definició i el diagnòstic dels ganglis que es consideren positius per les proves diagnòstiques emprades. En els nostres pacients no es realitzava PAAF guiada per EUS dels ganglis sospitosos per confirmació histològica de malaltia ganglionar, amb la qual s'aconseguiria una especificitat del 96,7% segons es reporta en alguns treballs<sup>43</sup>. S'ha publicat que fins a un 80% dels ganglis  $< 6$  mm observats a la TC podria contenir malaltia microscòpica

(41), i el  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC discrimina amb dificultat ganglis petits i aquells situats a prop del tumor primari, que es podrien interpretar com a afectació local per extensió del tumor primari<sup>45</sup>. Aquesta dificultat en el diagnòstic cert de l'afectació ganglionar i del nombre de ganglis afectats podria augmentar el nombre de falsos N0, limitaria de manera important l'exactitud de l'estratificació dels N+ en N1, N2 o N3, i impediria fer un estudi precís de la relació entre el grau d'afectació ganglionar i el pronòstic dels tumors d'esòfag localment avançats irreseccables.

La mida del tumor és una variable associada amb freqüència amb el pronòstic dels pacients amb càncer d'esòfag. L'estudi de Minsky *et al.*<sup>115</sup> la descriu dins de l'estratificació de les característiques basals dels pacients (< 5 cm vs.  $\geq$  5 cm), però no consta com a variable estudiada en l'anàlisi de la SG ni patró de recidiva, de la mateixa manera que succeeix a l'estudi de Herskovic *et al.*<sup>113</sup>. Un estudi britànic<sup>203</sup> va descriure que aquells tumors de < 5 cm de longitud presentaven millor mediana de supervivència que aquells de mida superior (23,8 mesos vs. 17,7 mesos  $p=0,022$ ). En la nostra sèrie es va associar a l'anàlisi univariable amb la SCE (32,2 mesos si mesuraven < 50mm vs. 6 mesos si mesuraven  $\geq$  50mm,  $p=0,044$ ), però no va ser un factor pronòstic associat a la SCE en l'anàlisi multivariable. Probablement, la millor definició del volum de tractament amb RT a partir de la informació morfometabòlica provinent del  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC utilitzat en els nostres pacients podria haver restat importància al pes d'aquesta variable, quan es va estudiar conjuntament amb altres variables significatives observades en la nostra sèrie.

Els carcinomes escamosos de localització cervical van presentar en la nostra sèrie unes medianes de SG, SCE i SLP de 30 mesos (IC 95% 0-76), 31 mesos (IC 95% no disponible) i 15 mesos (IC 95% 3-27,8) respectivament. Encara que les diferències observades respecte a la resta de localitzacions no van ser estadísticament significatives, el comportament dels tumors de localització cervical va ser similar als tumors de terç inferior, i favorable respecte als tumors de terç mitjà o superior. Una possible interpretació seria que, respecte a la resta de localitzacions que no van ser candidates a tractament preoperatori per estat del pacient o extensió de la malaltia, els tumors cervicals eren sempre candidats a tractament exclusiu amb QTRT (no quirúrgics) per la seva localització i podien abastar qualsevol mida tumoral i estadi TNM, i pacients amb millor IK.

Així mateix, els tumors localitzats a nivell cervical o al terç inferior de l'esòfag presentaven una SLM significativament superior a aquells tumors situats al terç superior o mitjà de l'esòfag ( $p=0,023$ ), que seria concordant amb les dades obtingudes en la resta

de supervivències estudiades, on malgrat les diferències no s'havia pogut demostrar associació estadísticament significativa.

### **5.3. ESTUDI DE LES RECIDIVES LOCALS (GRUP A I GRUP B)**

Hi ha poca bibliografia que avaluï de manera exhaustiva els marges necessaris per ampliar sobre el tumor primari, especialment sobre el que fa referència al CTV, que hauria d'incloure la malaltia macroscòpicament detectable (GTV) més la malaltia microscòpica al voltant del tumor primari. Per a la delimitació del CTV és fonamental el coneixement dels patrons de disseminació del tumor sobre la paret esofàgica. El risc d'afectació mural més enllà de la neoplàsia visible condicionarà l'aplicació dels marges clínics que garanteixin una bona cobertura de la malaltia macroscòpica i subclínica, sense oblidar que un excés innecessari del volum de tractament podria condicionar una major toxicitat i, en ocasions, faria impossible la indicació del tractament per un desequilibri entre el benefici esperat i les possibles complicacions associades. Els tumors esofàgics tenen risc de presentar lesions adjacents o separades del tumor primari que poden passar inadvertides a les proves d'imatge i, en general, estan provocades per invasió directa a través de la paret esofàgica en sentit longitudinal<sup>208</sup>.

Per a la delimitació dels volums de tractament amb RT ens podem basar en les dades disponibles d'estudis clàssics publicats. Entre ells, trobem variabilitat en l'amplitud dels marges utilitzats, des de la inclusió completa de l'esòfag en els primers estudis publicats, utilitzant tècniques 2D de RT i utilitzant el TEGD com a prova fonamental en el disseny del tractament<sup>113</sup>, fins a 5 cm de marge longitudinal i 2 cm de marge radial sobre el GTV amb tècniques 3D-CRT i TC diagnòstic<sup>115</sup>. Un aspecte a destacar és que, en molts articles no s'especifica el marge corresponent al CTV (sobre el qual mancaria el marge necessari per crear el PTV). En aquest sentit s'han publicat articles de sèries quirúrgiques com la de Gao *et al.*<sup>132</sup> on, després d'analitzar el patró d'extensió submucosa de 66 pacients amb càncer d'esòfag sotmesos a cirurgia sense tractament previ de QT ni RT, es van recomanar uns marges de 3 cm proximal i distal per als carcinomes escamosos, i de 3 cm proximal i 5 cm distal per als adenocarcinomes. El CTV necessari també es podria estudiar des de l'anàlisi del patró de recidives després d'un tractament amb QTRT planificat amb les dades procedents de l'EUS i la TC, com van plantejar Button *et al.*<sup>133</sup>, on es recomanaven uns marges de 3 cm en sentit craniocaudal i 1,5 cm radial per obtenir el CTVt des del GTVt, després d'observar que dels 145 pacients tractats d'aquesta manera, només 2 de les 55 recidives locals detectades es produïen fora del camp de tractament amb RT.

En una anàlisi retrospectiva sobre 168 pacients (un dels més nombrosos sobre població no asiàtica) amb carcinoma escamós d'esòfag tractats amb QT (CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>) i RT amb una dosi mediana de 54 Gy (49-70Gy) es van observar un 27% de recidives locoregionals, i d'aquestes el 89% se situaven dins del camp de RT <sup>209</sup>. El CTV consistia en l'addició de 4 cm longitudinal sobre el tumor primari, al qual s'hi havia de sumar 8-10 mm per a l'obtenció del PTV.

En el moment actual, publicada el 2015, hi ha una guia clínica de recomanació per a la delimitació de volums en el càncer d'esòfag tractats amb IMRT<sup>134</sup>, que utilitza les dades provinents del <sup>18</sup>F-FDG PET-TC per al disseny dels tractaments de RT. En aquesta guia es proposa un marge proximal o superior de 3-4 cm, i un marge distal o inferior de 3-4 cm sobre el GTV per l'obtenció del CTV, excepte per a aquells tumors de localització inferior o que afectin la UGE, on aquest s'hauria de reduir a 2 cm per evitar una dosi excessiva sobre la mucosa gàstrica. L'extensió inferior de 2 cm proposada a aquesta guia no contemplaria els 4 cm proposats a l'article sobre la sèrie quirúrgica que parlava de la necessitat d'aquesta amplitud de marge per cobrir l'extensió microscòpica de la malaltia dels adenocarcinomes de terç inferior<sup>132</sup>.

En la nostra sèrie es va realitzar una anàlisi detallada sobre el patró de RL en funció dels marges aplicats sobre els diferents volums de tractament amb RT. Es va mesurar la distància del GTV al CTV, del CTV al PTV i del GTV al PTV, i aquest marge es va relacionar amb la taxa de RL, descrivint la localització en cas d'aparició, amb l'objectiu de conèixer si en la nostra sèrie hi havia una amplitud òptima dels marges sobre el tumor primari per aconseguir un equilibri entre la toxicitat associada a grans volums de tractament i el risc de recidiva.

En el grup A, amb una mediana de marge superior i inferior de 2 cm per a l'obtenció del CTVt des del GTVt, i una mediana del marge superior d'1,2 cm i de 2 cm l'inferior per a l'obtenció del PTV des del CTV, la taxa de RL observada va ser del 7,4%, i el 100% d'aquestes estaven situades dins del camp de tractament de RT. Totes les RL corresponien a pacients que no havien fet RCp al tractament preoperatori, i a data de final de l'anàlisi no s'havia observat cap RL en pacients que haguessin assolit RCp. En l'anàlisi sobre el patró de recidives dels pacients inclosos en l'assaig CROSS<sup>70</sup>, amb un marge longitudinal de 4 cm aplicat des del GTV al PTV excepte per tumors amb extensió a la UGE on els marges inferiors es reduïen a 3 cm, es reportaven taxes de recidiva locoregional sense M1 en un 3,3% dels pacients (7/21), de les quals el 28% estaven situades dins del camp de tractament de RT (2/7) i la resta eren fora o marginals al camp d'irradiació (5/7).

En el grup B, amb una mediana de marge superior i inferior de 2 cm per a l'obtenció del CTVt des del GTVt, i una mediana del marge superior d'1,3 cm i d'1 cm l' inferior per a l'obtenció del PTV des del CTVt, la taxa de RL observada en la nostra sèrie va ser del 23%, i el 87% d'aquestes es produïen dins del camp de tractament de RT, sense que la dosi total de RT administrada es veiés relacionada amb la resposta ni amb la recidiva. Comparada de manera indirecta amb altres treballs publicats, la taxa de RL observada en la nostra sèrie és inferior a la publicada en l'estudi RTOG 85-01<sup>114</sup> on els camps de tractament abastaven la totalitat de l'esòfag, inferior també a la reportada per Minsky *et al.*<sup>115</sup> amb marges de 5 cm craniocaudal des del tumor primari, i en el treball de Button *et al.*<sup>133</sup> que utilitzava el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC per a la delimitació de volums. La nostra taxa de RL va ser similar a la publicada en el treball alemany d'Ordu *et al.*<sup>209</sup>, amb un esquema de tractament similar a l'emprat en la nostra sèrie, i on es descrivia que entre el 88-90% de les RL es situaven dins del camp de RT, comparable amb el patró de RL observat entre els nostres pacients.

Per tant, amb els marges esmentats per obtenir el CTVt i el PTV, en el grup A la taxa de recidiva era superior en termes absoluts a la publicada per Oppedijk *et al.*<sup>70</sup>, però no s'observaven en el nostre grup RL fora del camp de tractament de RT. Això fa pensar que l'augment de la mida dels camps de tractament no hagués previngut l'aparició de les RL en la nostra sèrie. En la mateixa línia, amb els marges aplicats al CTVt i PTV dels pacients del grup B, les taxes de RL no van ser superiors a les observades en altres treballs publicats, encara que es va observar una associació entre l'amplitud del marge superior del CTV al PTV i el risc de RL, amb un OR=0,316 (IC 95% 0,176-0,568), p<0,001, que ens indicaria una reducció del risc de RL del 68% per cada centímetre d'augment del marge superior del CTV al PTV.

En l'escenari de la delimitació de volums de RT, el coneixement del risc de disseminació microscòpica a través de la paret esofàgica és de gran importància, tal com s'ha comentat abans. Però en el cas concret del disseny del GTVt en la nostra sèrie té un paper fonamental l'ús del <sup>18</sup>F-FDG PET-TC. Rollins *et al.*<sup>210</sup> van mostrar que el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC mostrava millor correlació amb l'extensió longitudinal histopatològica, que la informació provinent de la FGS o l'EUS. El 2017 es va publicar un article on es comparava la delimitació del PTV utilitzant la informació provinent de la TC respecte al <sup>18</sup>F-FDG PET-TC<sup>211</sup>. Assumint que amb el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC es coneixia l'extensió real del tumor macroscòpic, la delimitació per TC subestimava els marges cranials en un 36% dels pacients i els marges caudals en un 26% dels pacients, on s'apreciava avidesa per la FDG. Com en la nostra sèrie de pacients del grup A, en aquest treball totes les recidives locals estaven ubicades dins del camp de tractament. Per tant, aquest mètode



diagnòstic ens va ajudar a una precisa identificació i delimitació del tumor macroscòpic, i això va comportar una reducció dels marges de seguretat al voltant del tumor primari respecte a estudis previs publicats on no s'utilitzava el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC, oferint la possibilitat de reduir el volum final del PTV amb l'objectiu d'observar una toxicitat acceptable i sense un augment de les recidives locals respecte a altres estudis publicats.

#### **5.4. ESTUDI DE LES RECIDIVES GANGLIONARS (GRUP A I GRUP B)**

Un dels aspectes més controvertits quant als volums de tractament de RT és el tipus d'irradiació ganglionar. L'afectació ganglionar és un dels factors pronòstics amb més impacte sobre la SG en càncer d'esòfag, estudiat sobretot en sèries quirúrgiques, i el control de la malaltia a aquest nivell és fonamental per millorar-la. Cal tenir present l'alt risc d'afectació ganglionar microscòpica del càncer d'esòfag, fins i tot en tumors inicials, que van des del 31-56% per als tumors T1b, 58-78% per als T2, 74-81% per als T3, i fins el 83–100% en tumors T4<sup>212</sup>. Les guies clíniques publicades al respecte proposen la irradiació d'àrees ganglionars en funció de la localització del tumor primari<sup>134 135 137</sup>. El concepte d'IFI s'ha utilitzat clàssicament en l'estudi dels camps de RT utilitzats en el tractament del càncer de pulmó i en el limfoma. En un treball publicat per Rosenzweig *et al.*<sup>213</sup>, només 32 pacients dels 524 tractats amb IFI per carcinoma de pulmó no cèl·lula petita van presentar recidiva ganglionar d'àrees no irradiades en absència de recidiva local, i la taxa de LC va ser del 92,4% a 2 anys. En el mateix escenari d'irradiació sobre les àrees ganglionars trobem les guies de recomanació de volums de RT en el limfoma<sup>214</sup> que aconsellen limitar els camps de RT a volums més petits que incloguin únicament els ganglis afectats en el <sup>18</sup>F-FDG PET-TC en el moment de presentació de la malaltia quan la RT s'associa a tractament sistèmic.

Hi ha, però, un ampli debat sobre si l'ENI millora la SG respecte al tractament amb IFI en el càncer d'esòfag, i molts dels estudis estan realitzats en població asiàtica, amb un percentatge de carcinomes escamosos > 95% a la majoria de les publicacions. S'ha de considerar també que la majoria de publicacions que comparen els dos tipus de tècnica d'irradiació ganglionar es basen en estudis de RT exclusiva o de RT associada a QT en l'escenari del tractament radical sense cirurgia. A les publicacions més recents de tractament trimodal (QTRT seguida d'IQ) no s'especifica si la tècnica emprada és ENI o IFI, però en la descripció del tractament ganglionar expliquen el tractament sobre la malaltia ganglionar afectada, observada per les proves d'imatge, amb els corresponents marges de seguretat al voltant<sup>70 100</sup>.

En molts dels treballs publicats es considera ENI aquelles estacions ganglionars no afectades però incloses en el PTV com a conseqüència de l'expansió del GTV i CTV. En la nostra anàlisi, només es van considerar ENI els tractaments on s'irradiaven àrees ganglionars sense afectació macroscòpica explícita, sense considerar en l'ENI aquelles àrees incloses en els camps de tractament per l'expansió automàtica del CTV al PTV. Es va considerar IFI la irradiació exclusivament de les àrees ganglionars descrites com a patològiques en les proves diagnòstiques inicials, o les àrees ganglionars incloses en l'expansió automàtica dels volums de tractament. Amb aquesta definició es pretenia evitar que les diferències observades entre ENI i IFI poguessin ser degudes a la irradiació incidental rebuda per la malaltia microscòpica després de les ampliacions dels marges sobre els volums planificats.

En l'anàlisi del grup A es va observar una taxa de RG del 16%, el 82% de les quals en pacients que no havien aconseguit respondre de manera completa al tractament neoadjuvant. No es va observar en aquest grup de pacients una relació entre les diferents supervivències estudiades i el tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI), encara que l'ENI va ser la tècnica més utilitzada en la sèrie de pacients preoperatoris. Tampoc no es va trobar relació amb el risc de RG. Aquesta dada és contrària a l'observada entre els pacients del grup B, probablement perquè la limfadenectomia practicada sobre els pacients del grup A i l'exèresi dels ganglis irradiats o no, reduïa l'impacte de la tècnica en l'observació de les RG. L'únic factor de risc observat en les RG va ser l'estat dels marges en la peça quirúrgica, amb un augment significatiu de les RG en aquells pacients amb marges R1, encara que aquests no es van correlacionar amb la SG de la sèrie.

En l'anàlisi de la nostra sèrie dels pacients del grup B el tipus d'irradiació ganglionar (ENI/IFI) no es va associar amb la SG ni la SCE. Aquestes dades serien concordants amb la metanàlisi publicada per Cheng *et al.* el 2018<sup>138</sup> on no variava la SG a 1 any ni a 3 anys en funció de la tècnica utilitzada (HR 0,840 [IC 95% 0,646-1,093] p=0,194; HR 0,901 [IC 95% 0,571-1,423] p=0,655 respectivament), i amb la de Wang *et al.*<sup>215</sup> amb resultats en la mateixa línia per a pacients tractats amb QTRT (HR 1 [IC 95% 0,92-1,08] p=0,94; HR 1,1 [IC 95% 0,92-1,35] p=0,27 respectivament). Cal destacar, però, que en el cas del grup B l'ENI va ser l'única variable associada a un menor risc de recidiva ganglionar (33% RG al grup d'ENI vs. 67% al grup d'IFI, p=0,016), fet no observat en la metanàlisi de Cheng *et al.*<sup>138</sup>. En la revisió sistemàtica de Du *et al.*<sup>216</sup>, on només s'inclouïen estudis de QTRT que havien emprat ENI, es reportaven medianes de SG de 21 mesos amb taxes de RL del 21%, amb una toxicitat aguda i crònica acceptable, similars a les observades entre els nostres pacients (mediana de SG de 16,7 mesos i taxa de RG del 28%). Si analitzem de manera detallada el patró de RG dels nostres

pacients, observem que entre els pacients tractats amb ENI es va detectar un 17% de RG fora del camp de tractament, mentre que aquesta xifra augmentava fins al 75% si s'havien tractat amb IFI. Així mateix, en la nostra sèrie de pacients del grup B l'ENI es va associar a un menor risc de desenvolupament de M1 sincròniques a la recidiva locoregional ( $p=0,033$ ). Aquest fet es podria explicar per l'esterilització de la malaltia microscòpica dels ganglis que no s'identificaven per les proves diagnòstiques realitzades i que es van incloure en el tractament de RT de manera preventiva, la qual cosa podria col·laborar en el control de la disseminació sistèmica i el consegüent desenvolupament de M1 a distància. Haver realitzat una irradiació profilàctica dels ganglis amb risc de presentar malaltia microscòpica amb la tècnica d'ENI, no es va associar en els nostres pacients avaluats amb un augment del risc de toxicitat crònica esofàgica, pulmonar ni cardíaca. Si considerem l'impacte de la irradiació amb tècnica d'ENI en el control de les RG tant fora com dins del camp de tractament, identificada com l'única variable en la reducció de les RG i la reducció de l'aparició de M1 sincròniques a les RG, sense impacte en la toxicitat crònica associada al tractament, es podria concloure que els resultats de l'ENI en la nostra sèrie van ser eficaços i segurs.

## **5.5. ESTUDI DE LA TOXICITAT (GRUP A I GRUP B)**

Pel que fa a la toxicitat crònica observada en la nostra sèrie, entre els pacients del grup A l'esofagitis grau  $\geq 3$  (requeriment de SNG o jejunostomia) va ser de l'11% i no es va associar de forma significativa amb cap de les variables estudiades. Entre els pacients del grup B es va observar toxicitat esofàgica grau  $\geq 3$  en el 15%, referida a estenosis, les quals van requerir dilatacions endoscòpiques periòdiques. La mediana del V50 esofàgic no es va assolir entre els pacients del grup A (dosis totals entre 41,4 i 50,4 Gy) i va ser del 64% entre els pacients del grup B, superior si la comparem en termes absoluts amb publicacions sobre el risc d'estenosi esofàgica després de RT per càncer de pulmó<sup>159</sup>, però en la nostra sèrie no es va veure associada amb el risc de presentar esofagitis grau  $\geq 3$ .

Pel que fa a la resta de toxicitats cròniques, el grau d'aquestes no va ser clínicament significatiu i no es van relacionar amb la majoria de les variables estudiades. Únicament la dosi de RT es va veure associada amb el risc de desenvolupar toxicitat pulmonar calculant que el risc de patir toxicitat pulmonar augmentava un 24% (OR 1,24%) per cada unitat de dosi (Gy) de RT que augmentava ( $p=0,008$ ).

Hi ha treballs publicats on es postula que les noves tècniques de RT (IMRT) milloren la SG respecte la 3D-CRT<sup>142</sup> interpretant aquest fet per una disminució de les morts

relacionades amb possibles efectes deleteris crònics de la irradiació, fet no observat en la nostra sèrie de pacients. Cal destacar que amb les tècniques de RT utilitzades en el tractament dels nostres pacients (tant 3D-CRT com IMRT o VMAT) es van assolir alts nivells de conformació de volums, qualitat en la protecció dels òrgans de risc, i acompliment de les restriccions establertes per reduir el risc de toxicitat severa, la més estudiada a nivell pulmonar. Així ho reportem en les anàlisis de volums pulmonars mitjançant el DVH, on s'observa que la mediana de la DMP va ser de 21,1 Gy, la mediana de V5 pulmonar va ser de 61% i la mediana del V20 pulmonar va ser de 18,2% en els pacients del grup A, i la mediana de la DMP va ser d'11,1 Gy, la mediana de V5 pulmonar de 52,4% i la mediana de V20 pulmonar 21,8% per als pacients del grup B. En estudis clàssics com el publicat per Graham *et al.*<sup>150</sup>, el V20 va predir un risc de pneumonitis del 7% a 2 anys si aquest es trobava entre el 22% i el 31%. El V5, a considerar obligatòriament de manera conjunta amb el V20, s'ha associat també amb el risc de pneumonitis, sobretot amb l'aparició de les noves tècniques de tractament de RT (IMRT/VMAT), ja que la toxicitat pulmonar podria aparèixer per dosis baixes de radiació però administrada a volums pulmonars més amplis. En una revisió publicada per Tanabe *et al.*<sup>217</sup> sobre toxicitat pulmonar associada a la irradiació toràcica en pacients amb càncer d'esòfag, es va observar que els pacients amb pneumonitis grau  $\leq 1$  mostraven un V5 < 55%, significativament inferior a aquells que havien desenvolupat una pneumonitis grau  $\geq 2$ ,  $p < 0,05$ . En la nostra sèrie només el V20 pulmonar dels pacients del grup A va ser significativament millor preservat amb tècnica d'IMRT/VMAT que amb 3D-CRT, però aquest fet no va tenir implicació sobre la toxicitat clínica observada.

## **5.6. ESTUDI DELS PACIENTS ESTADI IV DEL GRUP B**

En el moment actual, de manera assistencial i fora d'assajos clínics, el tractament estàndard dels pacients amb càncer d'esòfag metastàtic és la QT basada fonamentalment en CDDP i 5-FU, en els cas dels adenocarcinomes, associada o no a trastuzumab en funció de l'estat de l'HER2. Per a pacients no candidats a tractament sistèmic, les alternatives existents es limiten a tractaments locals amb finalitat pal·liativa i/o el millor tractament simptomàtic o de suport. Amb això, la SG a 5 anys per als pacients estadi IV s'estima al voltant del 5%<sup>10</sup>. Hi ha, però, un subgrup de pacients que poden presentar bona resposta al tractament sistèmic inicial i, aleshores, es plantejaria l'oportunitat de valorar la utilitat d'un tractament local de consolidació. Sota aquesta premissa, i després de la valoració multidisciplinària i individual de cada pacient, es va plantejar de manera personalitzada aquesta estratègia terapèutica als nostres pacients en els quals s'observava una desaparició de les M1 després d'un tractament amb QT

exclusiva. La mediana de SG observada va ser 15,3 mesos (IC 95% 0-49,2) i la mediana de SCE 15,4 mesos IC 95% 0-49). La SG observada a 1, 3 i 5 anys va ser de 69%, 46% i 21% respectivament, superior a la SG clàssicament publicada per als pacients en estadi avançat, i similar a la publicada per altres centres, com el grup del MD Anderson Cancer Center de la Universitat de Texas<sup>218</sup>, que va publicar els resultats d'una sèrie de 64 pacients tractats d'aquesta manera, el 28% dels quals van ser operats després de finalitzar la QTRT. La QT es basava en CDDP o taxans, associats a fluoropirimidines, i la dosi de RT administrada oscil·lava entre els 45 i els 65 Gy. Es va observar una mediana de SG de 18 mesos (IC 95% 14-26,4), i la SG a 1 i 5 anys del 71% i del 25% respectivament. La IQ (realitzada al 28% dels pacients estudiats) va ser l'únic factor associat a una millor SG en l'anàlisi multivariable. Malgrat que en cap dels nostres pacients es va plantejar el rescat quirúrgic després del tractament amb QTRT, tant la mediana de SG com les supervivències a 1 any i 5 anys van ser equiparables, i 2 (15%) dels nostres pacients estaven vius als 3,9 i 8,8 anys del diagnòstic. El 2018 es va publicar un altre article sobre el paper de la QTRT concomitant en pacients metastàtics<sup>219</sup>. En aquest cas, el tractament combinat es va indicar sense QT d'inducció, com a tractament inicial de la malaltia. En l'anàlisi multivariable, el tractament de QTRT (HR 0,631 [IC 95% 0,438-0,907],  $p = 0,013$ ) i les M1 úniques (HR 0,668 [IC 95% 0,457-0,976],  $p = 0,037$ ) van esdevenir variables independents a la SG. Un treball publicat darrerament per Xu *et al.*<sup>220</sup> parla de la validesa de la IQ i la RT en l'anàlisi de la SCE en neoplàsies d'esòfag estadi IV. Es va observar que els pacients que rebien intervenció quirúrgica tenien una mediana de SCE superior a aquells no operats (21 mesos vs. 7 mesos,  $p < 0,001$ ). També van reportar una millora en la mediana de SG en pacients no operats però que rebien RT exclusiva, respecte als no irradiats (11 mesos vs. 6 mesos,  $p < 0,001$ ).

Una de les crítiques sobre l'abordatge i el resultat dels pacients amb estadi IV de la nostra sèrie podria ser la hipòtesi que s'haguessin orientat com estadis IV falsos positius per les proves d'imatge diagnòstiques, ja que no es va realitzar confirmació histològica de les metàstasis. Tanmateix, el mètode utilitzat per a l'orientació de l'estadi inicial va ser homogeni a tots els pacients d'aquest subgrup, i en l'únic pacient dels 13 avaluats que no tenia <sup>18</sup>F-FDG PET-TC al diagnòstic, les M1 pulmonars observades per TC van ser el motiu de progressió posterior i èxits després del tractament de consolidació amb QTRT. Podria ser causa d'aquests bons resultats el fet que tots els pacients van rebre QT d'inducció a dosis plenes com a primer tractament oncològic. La QT aleshores, podia condicionar una esterilització de la malaltia metastàtica macroscòpica però també microscòpica. Atès que la QT no erradicaria de manera completa el tumor primari, sobre

aquest aplicariem el millor tractament locoregional demostrat fins al moment actual. Una altra qüestió important seria que, amb la valoració de resposta completa de les metàstasis amb tractament sistèmic, estaríem seleccionant i identificant un subgrup de pacients responsius i candidats a un abordatge més radical. És per això que es podria considerar aquest tractament com una possibilitat de maneig combinat, de manera personalitzada i en pacients seleccionats.

## **CONCLUSIONS**

---





## 6. CONCLUSIONS

**A.1.** La supervivència dels pacients tractats amb QTRT ve determinada per l'efectivitat inicial del tractament. En els pacients del grup A la resposta completa patològica (RCp) confirmada en l'anàlisi anatomopatològica i en els pacients del grup B la resposta completa clínica (RCc) observada per les proves d'avaluació de resposta, van actuar com a factors pronòstics independents associats a una millor SG, SCE i SLP.

**A.2.** L'absència de ganglis metastàtics a l'anàlisi anatomopatològica es va associar a una millora de la SGE, SCE i SLP en els pacients tractats amb intenció preoperatòria. La reducció del percentatge de  $SUV_{max} \geq 50\%$  al  $^{18}F$ -FDG PET-TC d'avaluació de resposta es va associar a una millora de la SG i la SLP en els pacients tractats amb intenció radical no seguida de cirurgia.

**B.1.** Amb els marges aplicats a la nostra sèrie per obtenir el volum planificat (PTV), la relació amb les recidives locals no va ser significativa en els pacients tractats amb intenció preoperatòria. Només la reducció en l'amplitud del marge superior del PTV es va associar a un augment del risc de recidiva local en els pacients tractats amb intenció radical no seguida de cirurgia.

**B.2.** La irradiació ganglionar tipus ENI es va associar a una reducció de les recidives ganglionars en els pacients tractats amb intenció radical no seguida de cirurgia.

**C.** L'augment de dosi de RT es va relacionar a un augment del risc de la toxicitat pulmonar en els pacients tractats amb intenció radical no seguida de cirurgia. Les tècniques emprades de RT van aconseguir una protecció òptima dels òrgans de risc i el V20 va millorar amb tècnica d'IMRT en els pacients tractats amb intenció preoperatòria.



## **LIMITACIONS I FORTALESES**

---



## 7. LIMITACIONS I FORTALESES

La principal limitació de l'anàlisi és que es tracta d'una revisió retrospectiva dels resultats obtinguts sobre una sèrie de pacients inclosos en un llarg període de temps. Un període de 10 anys permet un seguiment llarg de l'evolució dels pacients, però implica també la possibilitat d'una estadificació i classificació clínica canviant, un tractament a vegades no homogeni implícit a les modificacions de les guies clíniques de tractament i, per suposat, a les tècniques de RT disponibles en cada moment. En la nostra anàlisi retrospectiva hem trobat que algunes variables, sobretot les relacionades amb la toxicitat, han comportat una dificultat en la valoració exacta per una manca de registre i gradació en les històries clíniques revisades.

La principal fortalesa de l'estudi radica en que els resultats obtinguts han estat sobre una mostra no seleccionada de la població, sobre la realitat dels pacients que els facultatius trobem a la consulta i sobre els quals esperem uns resultats terapèutics equiparables amb els pacients seleccionats que, després de ser inclosos en un estudi, proporcionen l'estimació dels resultats a la població i per tant la indicació d'un tractament. La indicació del tractament i l'avaluació del pacient per un equip multidisciplinari augmenta la qualitat del resultat terapèutic i tots els nostres pacients van ser valorats a un comitè de tumors específic de la patologia. El fet de que alguns resultats ja hagin estat publicats prèviament i siguin concordants amb els observats a la nostra sèrie, va a favor de la reproductibilitat dels estudis ben dissenyats que els van proposar com a vàlids. Amb la nostra anàlisi s'ha pogut comprovar que en els nostres pacients l'efectivitat inicial del tractament es comporta com el factor pronòstic més important, tant des de la vessant del tractament preoperatori com radical sense cirurgia, fet estudiat i validat fonamentalment a estudis de tractament preoperatori, i en el moment actual de gran interès en els pacients tractats amb quimioradioteràpia exclusiva. L'estudi detallat dels marges de tractament administrats i els patrons de recidiva local, després d'un disseny de tractament basat en les observacions del  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC és un aspecte poc estudiat fins el moment actual, i el tipus d'irradiació ganglionar ha estat reportada sobretot en articles de població asiàtica també de manera retrospectiva. Per últim, el nostre és una de les poques sèries de pacients on es realitza l'anàlisi individualitzada de l'administració d'un tractament de consolidació locoregional en els pacients inicialment metastàtics.



**OPORTUNITAT EN EL CONTEXT ACTUAL I LÍNIES FUTURES**





## 8. OPORTUNITAT EN EL CONTEXT ACTUAL I LÍNIES FUTURES

La comprovació de la nostra hipòtesi principal, en la qual es postulava que la resposta inicial obtinguda al tractament es convertia en el principal factor pronòstic de l'evolució dels pacients, pot ser utilitzada de manera clínicament rellevant en la valoració dels pacients tractats amb intenció exclusiva. Com s'ha observat, la resposta clínica en aquests pacients avaluada fonamentalment per FGS i per  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC ens aporta una informació valuosa sobre el seu pronòstic. Una bona resposta clínica interpretada a partir dels resultats de tècniques d'imatge modernes podria utilitzar-se per evitar la cirurgia en pacients que assolissin bona resposta al tractament mèdic. El desenvolupament d'un nomograma, d'un model matemàtic predictiu a partir dels resultats de les proves obtingudes, podria ajudar a la presa de decisions individualitzades en aquests tipus de pacients.

Els resultats observats en el subgrup de pacients metastàtics tractats amb intenció radical després de resposta a la quimioteràpia, podria obrir l'escenari d'un protocol clínic per l'estudi prospectiu de la utilitat d'aquest tipus de tractament en una cohort de pacients seleccionats.



**ANNEXES**

---

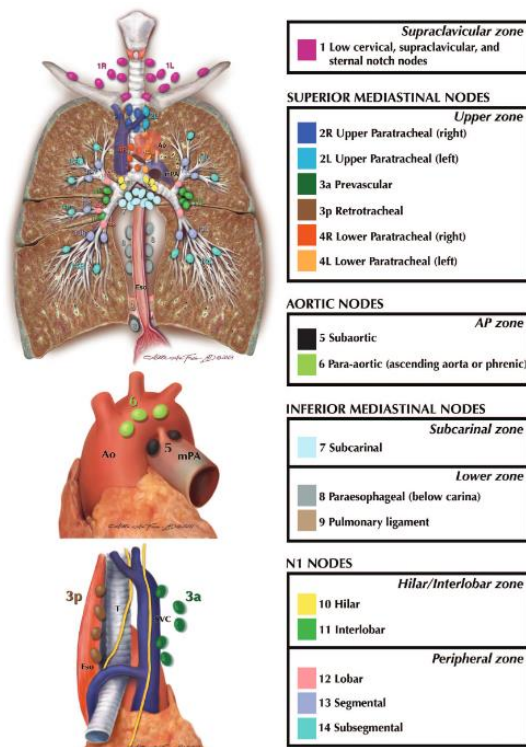


## 9. ANNEXES

### Índex de Karnofsky

Puntuació	Situació funcional
100	Normal, sense evidència de malaltia
90	Pot realitzar una activitat normal amb signes o símptomes lleus
80	Pot realitzar una activitat normal amb esforç, alguns signes i símptomes de la malaltia
70	Pot cuidar-se però és incapaç de realitzar una activitat normal o treball actiu
60	Requereix atenció ocasional, però pot satisfer la majoria de les seves necessitats
50	Necessita ajuda important i assistència mèdica freqüent
40	Incapaç, necessita ajuda i assistència especials
30	Totalment incapaç, necessita hospitalització i tractament de suport actiu
20	Greument malalt, necessita tractament actiu
10	Moribund
0	Mort

### Mapa ganglionar de la IASLC



### Graus de resposta de Mandard

- TRG1: Regressió completa (absència de cèl·lules tumorals residuals i fibrosi que s'estén a través de les diferents capes de la paret esofàgica).
- TRG2: Presència d'ocasionals cèl·lules canceroses residuals disperses a través de la fibrosi.
- TRG3: Presència de cèl·lules canceroses residuals, però amb fibrosi predominant.
- TRG4: Predomini de les cèl·lules canceroses sobre la fibrosi.
- TRG5: Absència de canvis regressius post-tractament.

## **BIBLIOGRAFIA**

---





## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2009. 103–15 p.
2. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457–9.
3. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [cited 2019]. Available from: <http://redcan.org/es/index.cfm>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53.
5. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2019]. Available from: <https://seom.org/>
6. Ribes J, Clèries R, Buxó M, Ameijide A, Valls J, Gispert R. Proyección de la incidencia y la mortalidad del cáncer en Cataluña hasta el año 2015 mediante un modelo bayesiano. *Med Clínica*. 2008;131:32–41.
7. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390(10110):2383–96.
8. Berger B, Belka C. Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):276–90.
9. Xie S-H, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36–37:3–8.
10. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598–606.
11. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241–52.
12. Jain S, Dhingra S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):99–109.
13. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825–31.
14. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084–91.

15. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. Corrigendum: ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):1077.
16. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(7):929–36.
17. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7933–43.
18. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;92(3):151–9.
19. Wang Q-L, Xie S-H, Li W-T, Lagergren J. Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12).
20. Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Saito A, Doi C, Makino T, et al. High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. *Cancer Lett*. 1999;144(2):145–51.
21. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):360–73.
22. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):877–8.
23. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1995;274(6):474–7.
24. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371(9):836–45.
25. McColl KEL. What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? *J Gastroenterol*. 2019;54(8):669–73.
26. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1706–18.
27. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(4):232–48.
28. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;(38):1–93.
29. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*. 2002;51(3):323–8.

30. Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, et al. p53 Mutation status predicts pathological response to chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):804–11.
31. Kandioler D, Schoppmann SF, Zwrtek R, Kappel S, Wolf B, Mittlböck M, et al. The biomarker TP53 divides patients with neoadjuvantly treated esophageal cancer into 2 subgroups with markedly different outcomes. A p53 Research Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2280–6.
32. Gibault L, Metges J-P, Conan-Charlet V, Lozac'h P, Robaszkievicz M, Bessaguet C, et al. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(1):107–15.
33. Okines AFC, Ashley SE, Cunningham D, Oates J, Turner A, Webb J, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3945–50.
34. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1520–8.
35. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schneider A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol*. 2018;29(6):1386–93.
36. Prognostic significance of CyclinD1 and E-Cadherin in patients with esophageal squamous cell carcinoma: multiinstitutional retrospective analysis. Research Committee on Malignancy of Esophageal Cancer, Japanese Society for Esophageal Diseases. *J Am Coll Surg*. 2001;192(6):708–18.
37. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, Brigham and Women's Hospital, Broad Institute, Brown University, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169–75.
38. Song Y, Li L, Ou Y, Gao Z, Li E, Li X, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature*. 2014;509(7498):91–5.
39. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, Palles C, Gockel I, Tomlinson I, et al. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1363–73.
40. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9.
41. Bang Y-J, 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.
42. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190(5):562–72; discussion 572-573.
  43. Puli S-R, Reddy J-B, Bechtold M-L, Antillon D, Ibdah J-A, Antillon M-R. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14(10):1479–90.
  44. Li H, Chen T-W, Zhang X-M, Li Z-L, Chen X-L, Tang H-J, et al. Computed tomography scan as a tool to predict tumor T category in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1749–55.
  45. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98(3):547–57.
  46. Tamandl D, Ta J, Schmid R, Preusser M, Paireder M, Schoppmann SF, et al. Prognostic value of volumetric PET parameters in unresectable and metastatic esophageal cancer. *Eur J Radiol*. 2016;85(3):540–5.
  47. Blencowe NS, Whistance RN, Strong S, Hotton EJ, Ganesh S, Roach H, et al. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1445–50.
  48. Li Q-W, Qiu B, Wang B, Wang D-L, Yin S-H, Yang H, et al. Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis Esophagus*. 2018;31(2).
  49. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schömig A, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest*. 1998;113(3):687–95.
  50. Omloo JMT, van Heijl M, Bergman JJGHM, Koolen MGJ, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJB. Value of bronchoscopy after EUS in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer at or above the carina. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(11):1874–9.
  51. Mealy K, Feely J, Reid I, McSweeney J, Walsh T, Hennessy TP. Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 1996;22(5):505–7.
  52. Foley K, Findlay J, Goh V. Novel imaging techniques in staging oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36–37:17–25.
  53. Yip C, Cook GJR, Landau DB, Davies A, Goh V. Performance of different imaging modalities in assessment of response to neoadjuvant therapy in primary esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):116–30.
  54. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.

55. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, Mattsson F, Lagergren J, Maisey N, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2983–90.
56. Vollenbrock SE, Voncken FEM, Bartels LW, Beets-Tan RGH, Bartels-Rutten A. Diffusion-weighted MRI with ADC mapping for response prediction and assessment of oesophageal cancer: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2019;
57. De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, Cellina M, Esposito A, Agostini G, et al. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2165–74.
58. Wong R, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in oesophageal cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2012;24(2):86–104.
59. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680–6.
60. Allum WH, Bonavina L, Cassivi SD, Cuesta MA, Dong ZM, Felix VN, et al. Surgical treatments for esophageal cancers. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325:242–68.
61. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen L-Q, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2010;251(1):46–50.
62. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. 2008;248(4):549–56.
63. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1662–9.
64. Boone J, Livestro DP, Elias SG, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. International survey on esophageal cancer: part I surgical techniques. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):195–202.
65. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1128–37.
66. Gemmill EH, McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(12):1461–7.
67. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, et al. Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann Surg*. 2003;238(4):486–95.
68. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, Schippers C, Brosens LAA, Joore HCA, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic

- Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):621–30.
69. Eyck BM, van der Wilk BJ, Lagarde SM, Wijnhoven BPL, Valkema R, Spaander MCW, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;36–37:37–44.
  70. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):385–91.
  71. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725–30.
  72. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
  73. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–57.
  74. Launois B, Delarue D, Champion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(5):690–2.
  75. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg.* 1987;11(4):426–32.
  76. Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(2):325–7.
  77. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg.* 1992;16(6):1104–9; discussion 1110.
  78. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol.* 1992;24(2):108–13.
  79. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001799.

80. van der Wilk BJ, Eyck BM, Lagarde SM, van der Gaast A, Nuyttens JJME, Wijnhoven BPL, et al. The optimal neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 5):S621–31.
81. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1727–33.
82. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):5062–7.
83. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJ, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: Long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2011;11:181.
84. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(27):1979–84.
85. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3719–25.
86. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer.* 2001;91(11):2165–74.
87. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, ZalcbErg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):226–34.
88. 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.
89. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(4):391–3.
90. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994;73(7):1779–84.
91. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335(7):462–7.

92. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337(3):161–7.
93. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):305–13.
94. Lee J-L, Park SI, Kim S-B, Jung H-Y, Lee GH, Kim J-H, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2004;15(6):947–54.
95. Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):659–68.
96. 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.
97. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1649–54.
98. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074–84.
99. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC0901. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2416–22.
100. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2796–803.
101. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2003;185(6):538–43.
102. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004;53(7):925–30.
103. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090–8.



104. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851–6.
105. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sander mann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:183–90.
106. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(3):354–60.
107. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27(4):660–7.
108. Zhao X, Ren Y, Hu Y, Cui N, Wang X, Cui Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202185.
109. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Baeksgaard L, Griffin SM, Mariette C, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer*. 2017;17(1):401.
110. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016;16:503.
111. Nakamura K, Kato K, Igaki H, Ito Y, Mizusawa J, Ando N, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(7):752–5.
112. Jeene PM, van Laarhoven HWM, Hulshof MCCM. The role of definitive chemoradiation in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36–37:53–9.
113. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593–8.
114. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson, Jr JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999;281(17): 1623-27.

115. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167–74.
116. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160–8.
117. Zhang Z, Liao Z, Jin J, Ajani J, Chang JY, Jeter M, et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):656–64.
118. He L, Allen PK, Potter A, Wang J, Chang JY, Gomez DR, et al. Re-evaluating the Optimal Radiation Dose for Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9):1398–405.
119. Chen Y, Zhu H-P, Wang T, Sun C-J, Ge X-L, Min L-F, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(51):89095–107.
120. Wang J-H, Lu X-J, Zhou J, Wang F. A randomized controlled trial of conventional fraction and late course accelerated hyperfraction three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2012;62(1):107–12.
121. Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, Paardekooper G, Timmer PR, Muller K, et al. Survival after definitive (chemo)radiotherapy in esophageal cancer patients: a population-based study in the north-East Netherlands. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1985–92.
122. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305–14.
123. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):627–37.
124. Swisher SG, Winter KA, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, et al. A Phase II study of a paclitaxel-based chemoradiation regimen with selective surgical salvage for resectable locoregionally advanced esophageal cancer: initial reporting of RTOG 0246. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):1967–72.
125. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, et al. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):368–74.
126. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310–7.

127. Park SR, Yoon DH, Kim JH, Kim Y-H, Kim HR, Lee HJ, et al. A Randomized Phase III Trial on the Role of Esophagectomy in Complete Responders to Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESOPRESSO). *Anticancer Res.* 2019;39(9):5123–33.
128. Wang J, Qin J, Jing S, Liu Q, Cheng Y, Wang Y, et al. Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2018;9(12):1638–47.
129. Comparison of Systematic Surgery Versus Surveillance and Rescue Surgery in Operable Oesophageal Cancer With a Complete Clinical Response to Radiochemotherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551458>
130. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Boonstra JJ, Coene PPLO, Dekker JWT, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):142.
131. The International Commission on Radiation Units and Measurements. *J ICRU.* 2010;10(1):NP.2-NP.
132. Gao X-S, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):389–96.
133. Button MR, Morgan CA, Croydon ES, Roberts SA, Crosby TDL. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):818–23.
134. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):911–20.
135. Huang W, Li B, Gong H, Yu J, Sun H, Zhou T, et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases. *Radiother Oncol.* 2010;95(2):229–33.
136. Huang W, Huang Y, Sun J, Liu X, Zhang J, Zhou T, et al. Atlas of the thoracic lymph nodal delineation and recommendations for lymph nodal CTV of esophageal squamous cell cancer in radiation therapy from China. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):100–6.
137. Ding X, Zhang J, Li B, Wang Z, Huang W, Zhou T, et al. A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation therapy. *Br J Radiol.* 2012;85(1019):e1110-1119.

138. Cheng Y-J, Jing S-W, Zhu L-L, Wang J, Wang L, Liu Q, et al. Comparison of elective nodal irradiation and involved-field irradiation in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2018;59(5):604–15.
139. Li Q, Zhu S, Li S, Deng W. Elective nodal irradiation provides a superior therapeutic modality for lymph node positivity esophageal squamous cell carcinoma patients receiving definitive radiotherapy versus involved-field irradiation. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14080.
140. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Technical considerations in radiation therapy for gastroesophageal junction cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(1):51–9.
141. Zhang M, Wu AJ. Radiation techniques for esophageal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(5):45.
142. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1078–85.
143. Freilich J, Hoffe SE, Almhanna K, Dinwoodie W, Yue B, Fulp W, et al. Comparative outcomes for three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiation therapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2015;28(4):352–7.
144. Haefner MF, Lang K, Krug D, Koerber SA, Uhlmann L, Kieser M, et al. Prognostic factors, patterns of recurrence and toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemo-radiotherapy. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2015;56(4):742–9.
145. Ito M, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Makita C, Koide Y, et al. Clinical results of definitive chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer: Comparison of failure pattern and toxicities between intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy. *Head Neck*. 2017;39(12):2406–15.
146. Chen N-B, Qiu B, Zhang J, Qiang M-Y, Zhu Y-J, Wang B, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy versus Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Definitive Chemoradiotherapy for Cervical Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Comparison of Survival Outcomes and Toxicities. *Cancer Res Treat*. 2020;52(1):31–40.
147. Lin C-Y, Huang W-Y, Jen Y-M, Chen C-M, Su Y-F, Chao H-L, et al. Dosimetric and efficiency comparison of high-dose radiotherapy for esophageal cancer: volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy. *Dis Esophagus*. 2014;27(6):585–90.
148. Xu C, Xi M, Komaki R, Balter PA, Huang M, Hobbs BP, et al. Dosimetric and clinical outcomes after volumetric modulated arc therapy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(3):325–32.
149. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):201–8.
150. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol*. 1999;45(2):323–9.

151. Katsui K, Ogata T, Watanabe K, Katayama N, Soh J, Kuroda M, et al. Dose-volume parameters predict radiation pneumonitis after induction chemoradiotherapy followed by surgery for non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1144.
152. Pinnix CC, Huo J, Milgrom SA, Yehia ZA, Fanale M, Oki Y, et al. Using benchmarked lung radiation dose constraints to predict pneumonitis risk: Developing a nomogram for patients with mediastinal lymphoma. *Adv Radiat Oncol*. 2018;3(3):372–81.
153. Shaikh T, Churilla TM, Monpara P, Scott WJ, Cohen SJ, Meyer JE. Risk of radiation pneumonitis in patients receiving taxane-based trimodality therapy for locally advanced esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(6):388–94.
154. Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol*. 2015;114(1):85–90.
155. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):707–14.
156. Gayed IW, Liu HH, Yusuf SW, Komaki R, Wei X, Wang X, et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(11):1756–62.
157. Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in 18F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2012;104(1):72–7.
158. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S86-93.
159. Grant JD, Shirvani SM, Tang C, Juloori A, Rebuena NC, Allen PK, et al. Incidence and predictors of severe acute esophagitis and subsequent esophageal stricture in patients treated with accelerated hyperfractionated chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(4):e383-391.
160. Kim JW, Kim TH, Kim J-H, Lee IJ. Predictors of post-treatment stenosis in cervical esophageal cancer undergoing high-dose radiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(7):862–9.
161. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109–22.
162. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-19.

163. Lagarde SM, ten Kate FJW, Reitsma JB, Busch ORC, van Lanschot JJB. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4347–55.
164. Stahl M, Wilke H, Stuschke M, Walz MK, Fink U, Molls M, et al. Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(1):67–72.
165. Créhange G, Bosset M, Lorchel F, Fabrice L, Buffet-Miny J, Dumas JL, et al. Tumor volume as outcome determinant in patients treated with chemoradiation for locally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(6):583–7.
166. Shen S, Araujo JL, Altorki NK, Sonett JR, Rodriguez A, Sungur-Stasik K, et al. Variation by stage in the effects of prediagnosis weight loss on mortality in a prospective cohort of esophageal cancer patients. *Dis Esophagus*. 2017;30(9):1–7.
167. Mariette C, Finzi L, Piessen G, Van Seuning I, Triboulet JP. Esophageal carcinoma: prognostic differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *World J Surg*. 2005;29(1):39–45.
168. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, et al. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer*. 2006;106(3):552–8.
169. Stiles BM, Kamel MK, Harrison SW, Rahouma M, Lee B, Nasar A, et al. Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer Should Be Targeted to Tumor Histology. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(1):187–93.
170. Brücher BLD, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2006;106(10):2119–27.
171. Wan T, Zhang X-F, Liang C, Liao C-W, Li J-Y, Zhou Y-M. The Prognostic Value of a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy for Digestive Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1412–20.
172. Kayani B, Zacharakis E, Ahmed K, Hanna GB. Lymph node metastases and prognosis in oesophageal carcinoma--a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(9):747–53.
173. O’Riordan JM, Rowley S, Murphy JO, Ravi N, Byrne PJ, Reynolds JV. Impact of solitary involved lymph node on outcome in localized cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(4):493–9.
174. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg*. 2008;247(2):365–71.

175. Bogoevski D, Onken F, Koenig A, Kaifi JT, Schurr P, Sauter G, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg*. 2008;247(4):633–41.
176. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2020]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
177. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [cited 2020]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
178. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Esophageal cancer: anatomic particularities, staging, and imaging techniques. *Radiologia*. 2016;58(5):352–65.
179. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi51-56.
180. Abunasra H, Lewis S, Beggs L, Duffy J, Beggs D, Morgan E. Predictors of operative death after oesophagectomy for carcinoma. *Br J Surg*. 2005;92(8):1029–33.
181. Caro M, Font A, Comas S, Viciano M, Remon J, Céliz P, et al. Preoperative low-dose weekly cisplatin and continuous infusion fluorouracil plus hyperfractionated radiotherapy in stage II-III esophageal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1106–13.
182. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007;11(44):iii–iv, xi–267.
183. Beseth BD, Bedford R, Isacoff WH, Holmes EC, Cameron RB. Endoscopic ultrasound does not accurately assess pathologic stage of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am Surg*. 2000;66(9):827–31.
184. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843–54.
185. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265–71.
186. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
187. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):965–74.
188. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Mönig SP, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment

- of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2009;250(6):888–94.
189. Levine EA, Farmer MR, Clark P, Mishra G, Ho C, Geisinger KR, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg*. 2006;243(4):472–8.
  190. Kim MK, Ryu J-S, Kim S-B, Ahn JH, Kim SY, Park S-I, et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1385–91.
  191. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology*. 2010;254(3):707–17.
  192. Borggreve AS, Mook S, Verheij M, Mul VEM, Bergman JJ, Bartels-Rutten A, et al. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1006.
  193. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2009;29(2):403–21.
  194. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg*. 2019;269(2):291–8.
  195. Arméstar F, Mesalles E, Font A, Arellano A, Roca J, Klamburg J, et al. [Serious postoperative complications after esophagectomy for esophageal carcinoma: analysis of risk factors]. *Med Intensiva*. 2009;33(5):224–32.
  196. Liu C-Y, Hsu P-K, Hsu H-S, Wu Y-C, Chuang C-Y, Lin C-H, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in esophageal cancer with or without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 2020;[Epub ahead of print].
  197. Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, Baldus S, Vallböhmer D, Kocher M, et al. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(2):231–8.
  198. Saigí M, Oliva M, Aliste L, Calvo M, Hormigo G, Serra Ò, et al. Clinical relevance of histologic subtypes in locally advanced esophageal carcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy: Experience of a monographic oncologic centre. *PloS One*. 2017;12(9):e0184737.
  199. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4330–7.



200. Hu Y, Hu C, Zhang H, Ping Y, Chen L-Q. How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):784–90.
201. LF KD Abelman WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634–56.
202. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745–51.
203. Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Vout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2011;23(3):182–8.
204. Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics*. 2007;27(6):1635–52.
205. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4714–21.
206. Brower JV, Chen S, Bassetti MF, Yu M, Harari PM, Ritter MA, et al. Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer Revisited: A Contemporary Analysis of the National Cancer Data Base, 2004 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(5):985–93.
207. Song T, Liang X, Fang M, Wu S. High-dose versus conventional-dose irradiation in cisplatin-based definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(10):1157–69.
208. Han D, Yuan Y, Song X, Yu Y, Yu J. What Is the Appropriate Clinical Target Volume for Esophageal Squamous Cell Carcinoma? Debate and Consensus Based on Pathological and Clinical Outcomes. *J Cancer*. 2016;7(2):200–6.
209. Ordu AD, Nieder C, Geinitz H, Kup PG, Deymann LF, Scherer V, et al. Radio(chemo)therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: long-term outcome. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(2):153–60.
210. Rollins KE, Lucas E, Tewari N, James E, Hughes S, Catton JA. PET-CT offers accurate assessment of tumour length in oesophageal malignancy. *Eur J Radiol*. 2015;84(2):195–200.
211. Ng SP, Tan J, Osbourne G, Williams L, Bressel MAB, Hicks RJ, et al. Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;2:76–82.
212. Li M, Zhang X, Zhao F, Luo Y, Kong L, Yu J. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice. *Radiat Oncol*. 2016;11:18.

213. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5557–61.
214. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49–58.
215. Wang X, Miao C, Chen Z, Li W, Yuan S, Yu J, et al. Can involved-field irradiation replace elective nodal irradiation in chemoradiotherapy for esophageal cancer? A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2017;10:2087–95.
216. Du D, Song T, Liang X, Fang M, Wu S. Concurrent chemoradiotherapy with elective lymph node irradiation for esophageal cancer: a systemic review and pooled analysis of the literature. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1–9.
217. Tanabe S, Myojin M, Shimizu S, Fujino M, Takahashi H, Shirato H, et al. Dose-volume analysis for respiratory toxicity in intrathoracic esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy using extended fields. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2013;54(6):1085–94.
218. Shiozaki H, Slack RS, Chen H-C, Elimova E, Planjery V, Charalampakis N, et al. Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma Patients Treated with Systemic Therapy Followed by Consolidative Local Therapy: A Nomogram Associated with Long-Term Survivors. *Oncology*. 2016;91(1):55–60.
219. Lyu J, Li T, Wang Q, Li F, Diao P, Liu L, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for stage IV esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective controlled study. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):233.
220. Xu J, Lu D, Zhang L, Li J, Sun G. Palliative resection or radiation of primary tumor prolonged survival for metastatic esophageal cancer. *Cancer Med*. 2019;1–12.

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

