

TESIS DOCTORAL

**Estudio del acondicionamiento
isquémico de la plastia gástrica y su
influencia sobre las complicaciones
de la anastomosis en la cirugía del
cáncer de esófago**

Dirigida por:

Dr. Fernando Mingol Navarro
Dr. Eduardo García-Granero Ximénez
Dr. Marcos Bruna Esteban

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 EN MEDICINA

JULIO 2021

María Neus Ballester Pla



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA 
Facultat de Medicina i Odontologia



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

**Estudio del acondicionamiento
isquémico de la plastia gástrica y su
influencia sobre las complicaciones
de la anastomosis en la cirugía del
cáncer de esófago**

Tesis presentada por: María Neus Ballester Pla

Licenciada en Medicina y Cirugía

Dirigida por:
Fernando Mingol Navarro
Marcos Bruna Esteban
Eduardo García-Granero Ximénez

2021

Fernando Mingol Navarro, facultativo especialista del servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Marcos Bruna Esteban, facultativo especialista del servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Eduardo García-Granero Ximénez, catedrático de Cirugía de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Certifican

Que la tesis: "Estudio del acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica y su influencia sobre las complicaciones de la anastomosis en la cirugía del cáncer de esófago" ha sido desarrollada por María Neus Ballester Pla bajo nuestra dirección.

Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente, firmamos esta memoria y se presenta al Departamento de Cirugía de la Universitat de València. para optar al grado de Doctora en Medicina.

Fecha: 10-6-2021

Fdo.: Fernando
Mingol



Fdo.: Marcos Bruna



Fdo.: E. García-Granero



**Al meu pare,
a la meua mare,
i al meu germà.**

Agradecimientos

A mis directores de tesis, por su talento y dedicación, por enseñarme y transmitirme sus conocimientos. A Eduardo García-Granero Ximénez por haber sido un ejemplo para mí, por su pasión por la cirugía y la investigación. A Fernando Mingol por introducirme en el campo de la cirugía esofagogástrica, y animarme, asesorarme y acompañarme durante todo el proceso que ha supuesto este trabajo. A Marcos Bruna por haberle dado el empujón que le faltaba a esta tesis, por tu inestimable aportación, por tu profesionalidad y tu paciencia.

A Toni, del equipo de estadística del Instituto de Investigación de La Fe, por su ayuda en la interpretación y análisis de los datos.

Al Dr. Ballester Pallarés, el que más ha influido en mi vida, mi padre.

A mis amigas y amigos, por vuestro apoyo y presencia constante; en especial, a María y Haizea, por su ayuda en la edición de las ilustraciones y figuras.

Y, a todas las personas que habéis contribuido a mi formación, porque habéis hecho posible que haya llegado al día de hoy, y especialmente a todas vosotras, que con vuestro esfuerzo y determinación nos abristeis el camino a todas las demás.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas y siglas	3
Lista de tablas	5
Lista de figuras.....	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Epidemiología y factores de riesgo	10
1.2. Histopatología	11
1.3. Diagnóstico y estadificación del cáncer de esófago.....	13
1.4. Tratamiento del cáncer de esófago.....	18
1.5. La fuga anastomótica en la cirugía del esófago.....	41
1.6. Estenosis de la anastomosis tras la esofagectomía.....	51
1.7. La necrosis de la plastia gástrica	53
1.8. Acondicionamiento de la plastia gástrica	57
2. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
2.1. Justificación	68
2.2. Hipótesis	68
2.3. Objetivos.....	69
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	71
3.1. Diseño del estudio.....	72
3.2. Selección de pacientes	72
3.3. Recogida de datos	73
3.4. Flujograma de la inclusión de los casos.....	73
3.5. Protocolo de actuación.....	74
3.6. Variables del estudio.....	87
3.7. Método estadístico.....	92
4. RESULTADOS	95
4.1. Características demográficas.....	96
4.2. Estudio y tratamiento preoperatorio	98
4.3. Acondicionamiento de la plastia gástrica	99
4.4. Técnica quirúrgica.....	101

4.5.	Estudio histopatológico	103
4.6.	Complicaciones de la anastomosis esofagogástrica.....	105
4.7.	Morbimortalidad postoperatoria	111
4.8.	Resultados oncológicos a largo plazo.....	114
4.9.	Supervivencia global de la serie	114
5.	DISCUSION	121
5.1.	Situación actual del cáncer de esófago y de la fuga de anastomosis 122	
5.2.	Consideraciones acerca de las características demográficas y morbilidad de la serie.....	123
5.3.	Resultados sobre el efecto del acondicionamiento en los resultados de morbimortalidad	128
5.4.	Resultados del estudio de otros factores de riesgo para fuga de anastomosis.....	134
5.5.	Estudios de supervivencia	136
5.6.	Consideraciones acerca de la metodología del estudio y de la literatura publicada	141
6.	CONCLUSIONES	145
7.	BIBLIOGRAFIA	147

Lista de abreviaturas y siglas

AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer / International Union Against Cancer*)

ASA: American Society of Anesthesiologists.

AE: arteria esplénica

AGD: arteria gástrica derecha

AGI: arteria gástrica izquierda

APG: Acondicionamiento de la plastia gástrica.

Cm: centímetros.

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

ECCG: *Esophagectomy Complications Consensus Group*

EMI: esofagectomía mínimamente invasiva.

ECF: epirrubicina, cisplatino e infusión de 5-fluorouracilo

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FLOT: 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel

FOLFOX: ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

OR: Odds ratio

PET: tomografía por emisión de positrones

PFR: pruebas funcionales respiratorias

QRT: quimioradioterapia

QT: quimioterapia

SDRA: síndrome de distress respiratorio del adulto

SNC: sistema nervioso central

TNM: Tumor, Node, Metastasis

TC: Tomografía Computerizada

UEG: Unión esofagogástrica

USE: Ultrasonografía Endoscópica

Lista de tablas

Tabla 1.1. Factores de riesgo para los subtipos de cáncer de esófago

Tabla 1.2. Clasificación del TNM (8º edición del ACC/UICC)

Tabla 1.3. Complicaciones reportadas por (*Blencowe et al. 2012*)

Tabla 1.4. Complicaciones reportadas por (*Low et al. 2017*)

Tabla 1.5. Factores de riesgo relacionados con la fuga de la esofagogastrostomía (*Urschel 1995*)

Tabla 1.6. Factores de riesgo identificados para el desarrollo necrosis de la plastia gástrica (*Athanasίου et al. 2019*)

Tabla 3.1. Esquemas de quimiorradioterapia preoperatoria

Tabla 3.2. Esquemas de quimioterapia perioperatoria

Tabla 3.3. Esquemas de tratamiento para enfermedad avanzada

Tabla 3.4. Protocolo de estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas

Tabla 3.5. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias

Tabla 4.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Tabla 4.2. Características oncológicas de la serie

Tabla 4.3. Características del acondicionamiento de la plastia

Tabla 4.4. Características de la técnica quirúrgica

Tabla 4.5. Datos del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica

Tabla 4.6. Complicaciones de la anastomosis esofagogástrica

Tabla 4.7. Análisis multivariable de los factores de riesgo de las complicaciones de anastomosis

Tabla 4.8. Factores de riesgo de fuga de anastomosis

Tabla 4.9. Proporción de tipo de fuga de anastomosis por procedimiento quirúrgico

Tabla 4.10. Estudio de la influencia del acondicionamiento en el tipo de fuga anastomótica

Tabla 4.11. Complicaciones postoperatorias

Tabla 4.12. Modelo para el estudio de la influencia del acondicionamiento en las complicaciones pulmonares

Tabla 4.13. Modelo para el estudio de la influencia del acondicionamiento sobre la aparición de fibrilación auricular

Tabla 4.14. Resultados oncológicos de la serie

Tabla 4.15. Regresión de Cox

Lista de figuras

Figura 1.1. Ilustración de la AJCC 8^o edición del cáncer de esófago. Anatomía del esófago y de la unión esofagogástrica, incluyendo la medida endoscópica en cm desde los incisivos

Figura 1.2. Prevalencia de metástasis linfáticas según la localización del tumor en el carcinoma escamoso. A tercio superior, B tercio medio, C tercio inferior

Figura 1.3. Clasificación de las estaciones linfáticas (*Hagens et al. 2019*)

Figura 1.4. Clasificación de las estaciones ganglionares de la *Japan Esophageal Society* (*Matsubara et al. 2017*)

Figura 1.5. Características anatómicas del aporte sanguíneo a la pared del tubo gástrico. Tomado de (*Liebermann-Meffert, Meier, and Siewert 1992*)

Figura 1.6. Visión intraoperatoria de la vascularización de la plastia gástrica tras inyección de verde de indocianina

Figura 1.7. Visión intraoperatoria de la imagen de fluorescencia con verde de indocianina tras 15-40-60 segundos (*Ohi et al. 2017*)

Figura 1.8. Esquema de la creación del flap para cubrir la anastomosis (*Velanovich and Mohlberg 2006*)

Figura 1.9. Esquema del acondicionamiento isquémico de la plastia

Figura 3.1. Flujograma de la inclusión de casos para el estudio

Figura 3.2. Arteriografía del tronco celíaco para valoración anatómica arterial

Figura 3.3. Arteriografía postembolización

Figura 3.4. Cronograma de la evolución terapéutica de la serie

Figura 3.5. Colocación del paciente para toracoscopia en prono y posición de los trócares

Figura 4.1. Probabilidad de complicaciones de anastomosis entre pacientes acondicionados y no acondicionados, según la localización de la anastomosis

Figura 4.2. Supervivencia global de la serie

Figura 4.3. Supervivencia de la serie respecto a la fuga de anastomosis

Figura 4.4. Supervivencia de la serie respecto al acondicionamiento

Figura 4.5. Supervivencia de la serie respecto a la presencia de fuga anastomótica y al acondicionamiento

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de esófago es el séptimo tumor de órgano sólido más común a nivel mundial y la sexta causa de muerte por cáncer. Existen claras diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre ambos sexos ([Bray et al. 2018](#)): aproximadamente, el 70% de los casos ocurren en el sexo masculino.

1.1.1. Incidencia y variaciones geográficas

El carcinoma escamoso es el subtipo más frecuente a nivel mundial, siendo endémico en países como China, Japón, India y otros de Asia central (“cinturón del cáncer de esófago”), con mayor incidencia en aquellos con bajo desarrollo socioeconómico ([Zhang 2013](#)).

Por otro lado, el adenocarcinoma representa la mayor parte de los casos de cáncer de esófago en los países desarrollados, siendo la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico los principales factores de riesgo relacionados con su aparición. La incidencia del carcinoma escamoso está en descenso, posiblemente debido al desarrollo económico y a las mejoras en la dieta de ciertas zonas de alto riesgo en Asia; mientras que en diversos países desarrollados (por ejemplo, en Estados Unidos, Australia, Francia y Reino Unido) se cree que la disminución en la incidencia es por la reducción en el consumo del tabaco. A su vez, en estos países está aumentando la incidencia del adenocarcinoma por la obesidad y el aumento de la enfermedad por reflujo ([Uhlenhopp et al. 2020](#)).

En 2012, la incidencia estimada de cáncer de esófago en España fue de 2090 casos nuevos con 1728 muertes ([Galceran et al. 2017](#)). En 2018 hubo 1824 fallecimientos por cáncer de esófago. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia estimada de cáncer de esófago en 2020 fue de 2383 casos, 1958 casos en varones. El registro de carcinomas esofagogástricos de la Comunidad Valenciana incluía 120 casos de cáncer de esófago propuestos para cirugía con intención curativa en 2013-2014, el 48,3% localizados en la unión esofagogástrica y el 36,7% en el tercio distal ([Escrig et al. 2017](#)).

1.2. Histopatología

Las neoplasias de esófago pueden ser de origen epitelial, predominantemente el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, que suman el 90%, correspondiendo el 10% restante a leiomiomas, melanomas o lesiones metastásicas, principalmente (*Kleinberg et al. 2014*).

El carcinoma de células escamosas se origina en el epitelio pavimentoso estratificado del esófago e histológicamente se caracteriza por formar capas de células invasivas de morfología poligonal, oval o en huso. Aquellos tumores bien diferenciados presentan poco pleomorfismo nuclear con perlas escamosas bien formadas. Estos tumores se localizan en un 20-40% de los casos en el tercio proximal, 50-60% en el tercio medio y en un 10-20% en el tercio distal esofágico. En cambio, el adenocarcinoma se origina predominantemente sobre la mucosa columnar del tercio inferior del esófago e histológicamente se caracteriza por presentar un patrón glandular, pudiéndose encontrar, en el caso de tumores más indiferenciados, elementos glandulares con células en anillo de sello (*Ortiz Escandell, Martínez de Haro, and Parrilla Paricio 2017*).

1.2.1. Factores de riesgo

Existen claras diferencias en los factores de riesgo, progresión histológica y alteraciones moleculares entre ambos tipos de tumor (Tabla 1.1), lo que respalda el concepto de que el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma deben ser considerados entidades diferentes (*Kleinberg et al. 2014*).

Este tipo de cáncer se encuentra muy influenciado por factores ambientales y la dieta, dadas las significativas diferencias que se observan en la incidencia según los distintos países. Así, el abuso de alcohol, el tabaco y el efecto sinérgico de ambos son los mayores factores de riesgo para el carcinoma escamoso en los países occidentales.

El sexo, la edad y la raza juegan un papel fundamental en el cáncer de esófago, aunque los mecanismos biológicos subyacentes no son bien conocidos. Como en otros tumores, el riesgo para desarrollar este tipo de cáncer se

incrementa con la edad y es más frecuente en varones. La población caucásica tiene un riesgo mayor de adenocarcinoma mientras que la negra y asiática tienen mayor riesgo para carcinoma escamoso.

Tabla 1.1. Factores de riesgo para los subtipos de cáncer de esófago (*Kleinberg et al. 2014*).

Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma
<ul style="list-style-type: none"> - Tabaco: aumentado con el uso creciente - Alcohol: incremento proporcional con la cantidad consumida (>3 bebidas/día). - Efecto sinérgico con el tabaco - Nitrosaminas: dieta rica en nitratos y nitritos - Deficiencia vitamínica: retinol, riboflavinas, ácido ascórbido y alfa-tocoferol - Impurezas del agua: petróleo - Ingesta de cáusticos: álcalis mayores que ácidos - Ingesta crónica de líquidos calientes (>70°). - Acalasia - Historia de radiaciones ionizantes - Tumores previos de cabeza y cuello - Infección por virus del papiloma humano - Síndrome de Plummer-Vinson - Enfermedad celíaca 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabaco - Enfermedad por reflujo gastroesofágica - Obesidad - Sexo masculino - Raza caucásica - Factores dietéticos: consumo incrementado de carne roja, hierro y grasas saturadas

Existe una clara relación entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el desarrollo de esófago de Barrett (*Hvid-Jensen et al. 2011*), condición en la que el epitelio estratificado escamoso normal del esófago es sustituido por un epitelio metaplásico columnar, que se extiende desde la unión esofagogástrica, como resultado del daño crónico de la mucosa por el reflujo. El esófago de Barrett puede progresar a displasia y malignidad, desarrollando un adenocarcinoma al acumular las células displásicas alteraciones genéticas. Uno de los eventos más tempranos que ocurren en la progresión del esófago de Barrett a adenocarcinoma es la inactivación de uno de los alelos del gen supresor p16 y del gen p53 (*Kleinberg et al. 2014*), apareciendo mutado este último en alrededor del 70% de los cánceres de esófago. En el carcinoma escamoso la alteración genética más frecuente es la activación del gen ciclina D1, habiéndose demostrado su sobreexpresión en el 50% de los casos de carcinomas

escamosos, y su asociación con un peor pronóstico (*Ortiz Escandell, Martínez de Haro, and Parrilla Paricio 2017*).

1.3. Diagnóstico y estadificación del cáncer de esófago

La presentación clínica más frecuente del cáncer de esófago es la disfagia (lógica, constante y progresiva), pudiendo asociarse en muchos casos dolor torácico o epigástrico y anemia.

Las pruebas complementarias normalmente empleadas en el diagnóstico y estadificación en este tipo de tumores son:

- Esofagograma: en el que puede evidenciarse un estrechamiento irregular del esófago. Aunque se empleaba como método de diagnóstico inicial ante la sospecha de cáncer de esófago, incluso de forma previa al estudio endoscópico, en la actualidad se ha abandonado su uso sistemático. En casos concretos puede aportar información acerca de la localización y extensión del tumor, en especial en neoplasias estenosantes que impiden el paso del endoscopio o advertir la presencia de una posible fístula traqueoesofágica (*Krasna 2013*).
- Endoscopia digestiva alta (EDA): es la prueba diagnóstica fundamental. Cuando el tumor es franqueable, la unión esofagogástrica (UEG), el estómago y el duodeno deben ser evaluados. El diagnóstico de confirmación se establece en base al estudio anatomopatológico de las biopsias tomadas en esta exploración.
- Ultrasonografía endoscópica (USE): es la herramienta diagnóstica más precisa para establecer la extensión locorregional del tumor. Una revisión sistemática de la literatura mostró que la sensibilidad y especificidad de esta técnica son, respectivamente, del 81,6% y 99,4% para estadio T1, 91,4% y 96,3% para T2, 91,4% y 99,4% para T3 y de 92,4% y 97,4% para T4 (*Kim et al. 2009*). Es menos adecuada para la evaluación de tumores

iniciales, y para distinguir entre T1a (intramucoso) y T1b (afectación de la submucosa). También presenta mucha utilidad para el estudio ganglionar, evaluando tamaño, forma y características ecogénicas de los ganglios visualizados. La sensibilidad y especificidad descritas para la USE en este aspecto son del 84,7% y del 84,6%, respectivamente, mejorando hasta el 96,7 y el 95,5 si se añade la biopsia mediante aspiración con aguja fina (*Puli et al. 2008*).

- Tomografía computerizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis: es la prueba de elección para el estudio de extensión. La TC torácica aporta información acerca del parénquima pulmonar y de las estructuras mediastínicas. Su papel fundamental en la estadificación local del tumor es descartar la invasión de órganos adyacentes (T4). Los valores de sensibilidad y especificidad de la técnica para detectar infiltración aórtica o traqueobronquial son de casi el 100% y el 52-97% respectivamente. Tiene una precisión diagnóstica limitada para estadios precoces (T1-T2), pero un grosor de pared mayor de 5 mm sugiere una lesión T2 o mayor (*Krasna 2013*). Para la evaluación de los ganglios afectados presenta una menor exactitud respecto a la ecoendoscopia, pues el criterio del tamaño es un mal predictor de infiltración tumoral.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): permite la identificación de enfermedad metastásica principalmente. Los estudios demuestran que el PET detectará enfermedad metastásica no identificada en otros estudios en aproximadamente el 15% (*Krasna 2013*), aunque no se ha determinado el momento óptimo y más costo-efectivo para realizar esta prueba dentro de la secuencia diagnóstico-terapéutica de este tipo de tumores.
- Broncoscopia: se utiliza para la evaluación de la posible afectación traqueal en tumores de localización media y supracarinal, sobre todo cuando no es posible realizar la ecoendoscopia, ya que ésta presenta mayor precisión para detectar la invasión del árbol traqueobronquial (*Omloo et al. 2008*).

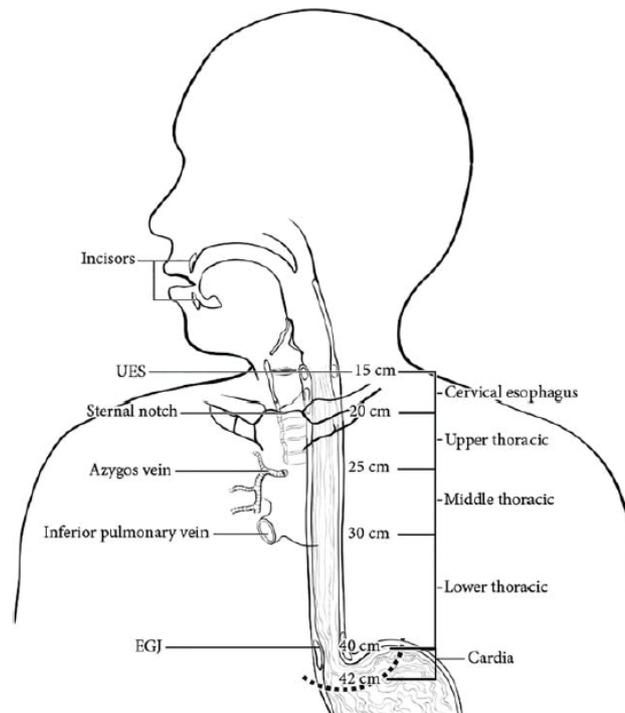
- Laparoscopia de estadificación: cuyas indicaciones no están bien definidas en la literatura. Parece tener mayor utilidad para evaluar la posible extensión intraabdominal en pacientes con tumores voluminosos del tercio esofágico distal o de la unión esofagogástrica. Puede detectar pequeñas metástasis hepáticas o peritoneales que se encuentran por debajo de la capacidad de detección por TC o PET ([Kleinberg et al. 2014](#)).

La estadificación del cáncer de esófago se realiza según el sistema TNM (*tumor, nodes, metastasis*) y tiene como objetivo determinar el pronóstico y planificar la opción terapéutica más adecuada en cada estadio. Las últimas actualizaciones del TNM del AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*) han conllevado cambios sustanciales en el estadiaje del cáncer de esófago ([Rice, Blackstone, and Rusch 2010](#)).

En las ediciones más recientes, el sistema de estadificación divide el esófago en cuatro regiones anatómicas (Figura 1.1):

1. El esófago cervical, que se extiende desde la hipofaringe hasta la entrada torácica, que corresponde con las medidas desde 15 a 20 cm de los incisivos por endoscopia.
2. El tercio superior esofágico comienza en la entrada torácica y limita por debajo con la vena ácigos, desde 20 a 25 cm de incisivos.
3. El tercio medio esofágico se extiende desde el borde inferior de la vena ácigos hasta las venas pulmonares inferiores, con medidas endoscópicas desde 25 a 30 cm de incisivos.
4. Por último, el tercio inferior comienza en las venas pulmonares inferiores y se extiende hasta el estómago, incluyendo la UEG, localizado entre 30 y 40 cm de incisivos.

Figura 1.1. Ilustración de la AJCC 8ª edición del cáncer de esófago. Anatomía del esófago y de la unión esofagogástrica, incluyendo la medida endoscópica en cm desde los incisivos (*Rice, Patil, and Blackstone 2017*).



La 7ª edición del TNM añadió una región adicional que incluye los 5 cm finales del esófago y 5 cm proximales del estómago. Los tumores en esta región se clasifican como cáncer de esófago si surgen de los 5 primeros cm proximales de estómago y se extienden hacia la UEG o el esófago. Los tumores que nacen de estos primeros 5 cm de estómago, pero no se extienden hacia el esófago se clasifican como neoplasias gástricas proximales. Éste es uno de los cambios más importantes que aporta esta revisión del TNM, ya que se trataba de una cuestión controvertida, debido al manejo diferente de los pacientes en función de la clasificación inicial como esofágico o gástrico. Esta revisión refleja la evidencia de que los tumores de la UEG que afectan al estómago también tienen un comportamiento diferente a las neoplasias gástricas.

Respecto a la afectación de los ganglios linfáticos (N), dada la importancia pronóstica del número de ganglios afectados, la 7ª edición del TNM subclasifica este parámetro en 4 grupos según el número de ganglios afectados (N0 a N3).

Además, redefine los ganglios regionales incluyendo todos aquellos periesofágicos (desde cervicales hasta el tronco celíaco).

La presencia de metástasis a distancia define la M (M0 o M1). En la clasificación previa (6ª edición), la afectación de ganglios cervicales o del territorio celiaco era considerada como M1a.

Además, en la 7ª edición se incluye también el grado de diferenciación tumoral (bien, moderado, pobre o indiferenciado) dado la importancia que presenta éste para la supervivencia, sobre todo en tumores precoces, diferenciando también el tercio esofágico afecto.

La 8ª edición del AJCC Cancer Staging Manual se realizó en 2017 ([Rice et al. 2017](#)) e introdujo nuevos cambios con variaciones muy relevantes en la estadificación del cáncer de esófago (Tabla 1.2). Hasta entonces, el pronóstico se basaba en los hallazgos de la anatomía patológica después de la esofagectomía, sin considerar la estadificación clínica pretratamiento y preoperatoria en los casos en los que el paciente recibe tratamiento neoadyuvante.

El estadiaje clínico inicial, basado sobre todo en pruebas de imagen y con escasos rasgos histológicos, resulta en ocasiones poco específico e impreciso. El estadiaje mediante la anatomía patológica se mantiene relevante para tumores en estadios tempranos, pero pierde relevancia para tumores avanzados, dada la introducción de tratamientos neoadyuvantes, que afectan a la profundidad de invasión en la pared del esófago (T) y también a la afectación ganglionar (N). Este escenario da lugar en estos pacientes a estadios diferentes, con perfiles de supervivencia distintos a los de la esofagectomía como tratamiento único. Por estos motivos, la 8ª edición del TNM propone un estadiaje clínico (cTNM), patológico (pTNM) y tras neoadyuvancia (ypTNM) específico según la histología del tumor.

Tabla 1.2. Clasificación del TNM (8º edición del ACC/UICC).**CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE ESÓFAGO SEGÚN LA 8º EDICION DEL TNM AJCC/UICC.****TUMOR PRIMARIO (T)**

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosa
T1b	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia.
T3	Tumor invade la adventicia.
T4a	Tumor resecable que invade estructuras adyacentes (pleura, pericardio, diafragma)
T4b	Tumor irreseccable que invade estructuras adyacentes (aorta, cuerpo vertebral, traquea)

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No ganglios linfáticos afectados
N1	1-2 ganglios linfáticos afectados
N2	3-6 ganglios linfáticos afectados
N3	7 o más ganglios linfáticos afectados.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

Mx	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia.

GRADO TUMORAL (G)

GX	No se puede evaluar el grado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrememente diferenciado
G4	Indiferenciado

Esta última edición también modifica la consideración de los tumores de la unión esofagogástrica. Aquellos tumores con el epicentro hasta 2 cm por encima del cardias se consideran adenocarcinomas de esófago, mientras que aquellos que afectan distalmente al cardias más de 2 cm se consideran cáncer de estómago.

1.4. Tratamiento del cáncer de esófago

El cáncer de esófago presenta unas determinadas características que condicionan su mal pronóstico. Por un lado, se trata de una patología que

generalmente no presenta manifestaciones clínicas hasta fases avanzadas, por lo que, en ausencia de programas de *screening* (no existentes en nuestro país debido a su baja incidencia), suele diagnosticarse en estadios no precoces ([Uhlenhopp et al. 2020](#)). Además, el esófago presenta una red linfática submucosa muy abundante que da lugar a una diseminación linfática precoz, aun con estadios T pequeños. Por lo que, en muchas ocasiones, este tipo de tumor se diagnostica en nuestro medio cuando ya existe enfermedad ganglionar o a distancia ([Martin-Richard et al. 2016](#)).

1.4.1. Tratamiento quirúrgico

Actualmente, la resección quirúrgica se considera el pilar básico del tratamiento curativo en el cáncer de esófago. El estudio exhaustivo de cada caso por un comité multidisciplinar y la combinación de tratamientos con quimioterapia y radioterapia (QRT) han demostrado mejorar las cifras de supervivencia, ayudando a aumentar las tasas de resecabilidad.

Los procedimientos

Las técnicas quirúrgicas para realizar la esofagectomía más comúnmente empleadas son la técnica transhiatal, la técnica transtorácica y la esofagectomía en tres tiempos.

Esofagectomía transhiatal (técnica de Orringer)

Esta técnica descrita por Orringer en 1978 ([Orringer et al. 1999](#)) consiste en la resección esofágica realizada mediante laparotomía y cervicotomía izquierda. Comporta, necesariamente, la disección ciega del tramo torácico alto del esófago.

En general, esta técnica puede estar indicada en tumores de cardias o de esófago distal en estadios precoces (T1) con indicación quirúrgica y en pacientes con una importante morbilidad asociada.

El tiempo abdominal comienza con la decolación del epiplón del colon transverso para acceder a la transcavidad de los epiplones, continuar por la

curvatura mayor hasta el hiato (seccionando los vasos cortos) y hacia el duodeno para preservar los vasos gastroepiploicos derechos. Posteriormente, se realiza la linfadenectomía del pedículo hepático y del tronco celiaco con la sección de los vasos coronarios en su raíz, para continuar la linfadenectomía de la arteria esplénica (AE) proximal y paracardial derecha e izquierda.

A continuación, se abre el hiato (maniobra de Pinotti) y se disecciona el esófago intratorácico por vía abdominal, con linfadenectomía periesofágica hasta alcanzar prácticamente la carina. Al mismo tiempo, se aborda el cuello mediante cervicotomía izquierda siguiendo el trayecto del músculo esternocleidomastoideo, para identificar el esófago cervical, que se referencia con una cinta de tela. Después, se disecciona de forma roma la cara posterior de la tráquea y de la fascia prevertebral hasta la carina bronquial. En este momento, se introduce la mano por vía abdominal para ayudar a unir la disección transhiatal con la realizada por vía cervical. Diseccionado todo el esófago, se secciona a nivel cervical y se sutura a una sonda nasogástrica, extrayéndose toda la pieza por al abdomen. Finalmente, se confecciona la plastia gástrica mediante grapadora lineal mecánica, se asciende al cuello (vía retroesternal o mediastínica) y se realiza una anastomosis esofagogástrica a nivel cervical.

Como ventajas, desde el punto de vista anestésico, no precisa intubación selectiva durante la cirugía, pudiendo ser la morbilidad postoperatoria algo menor al evitar el acceso torácico y la anastomosis intratorácica y su posible dehiscencia grave intramediastínica.

Como inconvenientes, las fistulas y las estenosis a nivel cervical pueden ser más frecuentes, y la linfadenectomía asociada es más limitada y menos precisa que la realizada por vía transtorácica.

Técnica de Ivor-Lewis

Se trata de una técnica con acceso combinado por vía abdominal y torácica derecha con una anastomosis intratorácica, descrita por Ivor-Lewis en 1946 ([Lewis 1946](#)).

Este procedimiento suele indicarse en los tumores ubicados en tercio inferior de esófago y en los tumores de la unión esofagogástrica.

Con el paciente en decúbito supino, se realiza una laparotomía para la disección hiatal con movilización y división gástrica para su posterior ascenso al tórax. Posteriormente, se inicia la linfadenectomía del pedículo hepático con disección de la arteria hepática propia (respetando en caso del Ivor Lewis la arteria gástrica derecha), linfadenectomía de la arteria hepática común hasta el tronco celiaco, y ligadura de los vasos coronarios en su raíz. Se completa la linfadenectomía de la arteria esplénica proximal. Una vez seccionados los vasos coronarios, se accede al plano de la aorta abdominal incluyendo todo el tejido linfograso periaórtico.

Se seccionan parcialmente los pilares diafragmáticos para entrar en la cavidad torácica, sin ver la capa muscular esofágica, realizando así una resección en bloque. Se continúa resecando una circunferencia de diafragma alrededor del hiato esofágico hasta identificar por la parte superior el pericardio, incluyendo todo el tejido linfograso en contacto con el pericardio y de la zona paracardial derecha e izquierda.

A continuación, se confecciona la plastia gástrica con grapadora lineal mecánica, se inicia la sección 2-3 cm por encima de la entrada de la arteria pilórica en la curvatura menor gástrica con el objetivo de conseguir una plastia de unos 4-5 cm de ancho; se continua la sección hasta 2-3 cm cerca del cardias (de esta forma en el tiempo torácico se puede ascender la plastia hacia el tórax).

En el tiempo torácico se disecciona circunferencialmente la vena ácigos y se realiza una sección/ligadura de la vena en su cayado. Se realiza la disección en bloque hasta la carina, incluyendo todo el tejido linfático que envuelve al esófago, así como la pleura contralateral para conseguir una resección en bloque del esófago infracarinal. Se realiza ligadura del conducto torácico a nivel del diafragma. Se confecciona una anastomosis esofagogastrostomía termino-lateral con grapadora circular por encima del cayado de la vena ácigos.

Como ventajas, el acceso al mediastino es más cómodo y permite una disección esofágica y linfadenectomía más completa y precisa; además, la anastomosis presenta menor tensión que cuando se asciende la plastia a nivel cervical, siendo menor el porcentaje de dehiscencias.

Los inconvenientes de este abordaje son que desde el punto de vista anestésico precisa intubación selectiva con colapso del pulmón derecho, que asocia un mayor dolor postoperatorio y una tasa de complicaciones pulmonares más elevada. Además, una dehiscencia anastomótica a este nivel puede comportar un cuadro clínico grave con mediastinitis.

Técnica de McKeown

Se trata de una resección por triple vía (abdominal, torácica derecha y cervical izquierda) con anastomosis cervical, descrita por McKeown en 1976 (*McKeown 1976*). Este procedimiento suele estar indicado en tumores de tercio medio esofágico.

Técnicamente, se realiza, en primer lugar, el tiempo torácico con el paciente en decúbito lateral derecho, con los mismos pasos que los descritos para el tiempo torácico en la esofagectomía Ivor-Lewis (abordaje mediante toracotomía). A continuación, el paciente se posiciona en decúbito supino para completar el tiempo abdominal (igual que el descrito para la esofagectomía Ivor-Lewis mediante laparotomía) y el tiempo cervical que se describe a continuación.

El tiempo cervical se realiza con el paciente en decúbito supino y el cuello en hiperextensión. El abordaje es través de una cervicotomía preesternocleidomastoidea lateral izquierda. Se inicia con la sección del músculo omohioideo y de la arteria y vena tiroidea media, localización del esófago cervical y sección de este. Se asciende la plastia gástrica por el mediastino posterior y se confecciona la anastomosis a nivel cervical.

Esta técnica presenta las ventajas del abordaje transtorácico respecto

a la linfadenectomía (mejor disección) y, además, la anastomosis se confecciona a nivel cervical previniendo las sepsis mediastínicas de las dehiscencias.

Presenta el inconveniente de ser una cirugía más invasiva.

Esofaguectomía mínimamente invasiva

Las últimas dos décadas se han caracterizado por la introducción de las técnicas mínimamente invasivas (toracoscopia, laparoscopia, robótica y técnicas endoscópicas) en el campo de la cirugía esofagogástrica ([Surya S.A.Y. Biere et al. 2012](#); [Yibulayin et al. 2016](#); [Straatman et al. 2017](#); [van der Sluis et al. 2019](#)). Mediante estos abordajes se pretende reducir el trauma relativo al acceso quirúrgico, resultando un menor daño tisular y pérdida sanguínea, menor dolor postoperatorio, menor requerimiento de analgesia y estancias postoperatorias más cortas.

La respuesta inflamatoria excesiva y las complicaciones postoperatorias son factores pronósticos desfavorables en la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago, por lo que abordajes menos invasivos son deseables para minimizar el estrés quirúrgico ([Yamashita et al. 2018](#)).

El abordaje mínimamente invasivo contempla varias opciones técnicas:

- EMI (esofaguectomía mínimamente invasiva) total: mediante laparoscopia y toracoscopia.
- EMI híbrida: abordajes combinados, como puede ser toracoscopia combinada con laparotomía o laparoscopia y abordaje del tórax mediante toracotomía.
- EMI robótica

La toracoscopia para el abordaje del esófago torácico se empezó a realizar y se popularizó en posición decúbito lateral izquierdo ([Collard et al.](#)

1996), aunque otras opciones, como la toracoscopia en posición de prono, han ido desarrollándose y aplicándose en este tipo de procedimientos.

Las ventajas propuestas de la toracoscopia en prono son múltiples (Noshiro and Miyake 2013). En primer lugar, se emplea la intubación traqueal con un tubo convencional, evitando el colapso total del pulmón, que es retirado del campo quirúrgico por la gravedad y la presión ejercida por la creación de un capnotórax a 7-8 mmHg. Esta técnica permite una visualización óptima del mediastino, preservando la ventilación y la oxigenación, en contraste con la ventilación unipulmonar necesaria para la esofagectomía abierta. Así, ofrece una mejor visión del arco aórtico, de las regiones subcarinal y subfrénica y de los nervios recurrentes, para completar la linfadenectomía en el mediastino superior. Esto puede implicar una linfadenectomía de mejor calidad, que podría mejorar la supervivencia en estos pacientes. También aporta una mejor visión del árbol traqueobronquial, evitando lesiones de estas estructuras. Dada la mejora en el campo visual, pueden ser necesarios menos puertos que en la toracoscopia en posición lateral, disminuyendo el dolor postoperatorio y la posibilidad de lesión de nervios y vasos intercostales. Además, se trata de una posición más ergonómica para el cirujano, que, junto con una mejor visualización de las estructuras, puede mejorar la curva de aprendizaje.

Por otro lado, también han sido descritas posibles desventajas de la toracoscopia en prono (Noshiro and Miyake 2013). Así, en caso de ser necesaria una toracotomía de emergencia, como, por ejemplo, en el caso de sangrado masivo, esta posición no es adecuada y sería necesario colocar al paciente en decúbito lateral. Además, el manejo de las complicaciones puede ser más difícil en esta posición, sobre todo si ocurren en el mediastino superior. Desde el punto de vista anestésico, pueden existir problemas asociados con el tubo endotraqueal, como por ejemplo el desplazamiento de este o la aspiración de secreciones, que son más difíciles de solucionar en la posición prona. Otro inconveniente de la toracoscopia en la esofagectomía en dos tiempos es la realización de la anastomosis intratorácica, que presenta mayor complejidad técnica que en cirugía abierta. Por este motivo en ocasiones se prefiere el abordaje en tres campos con la anastomosis a nivel cervical. Existen diversas

opciones, como en cirugía abierta, para la creación de una anastomosis intratorácica mediante abordaje mínimamente invasivo: manual o mecánica, latero-lateral, termino-lateral, etc., aunque ninguna de ellas ha demostrado presentar menor tasa de complicaciones y mejores resultados funcionales (*Maas et al. 2012*).

Durante las últimas décadas estas técnicas se han impuesto, y aunque no existe un gran número de estudios prospectivos aleatorizados, múltiples series retrospectivas, comparativas y estudios de cohortes, han demostrado sus resultados favorables sin comprometer los resultados oncológicos. Estos resultados se consolidan en el estudio clínico aleatorizado TIME (*Straatman et al. 2017*) que incluye 150 pacientes de 5 hospitales europeos, y describe tasas de supervivencia a 3 años del 40,4% en el grupo de cirugía abierta frente al 50,5% en el grupo de cirugía mínimamente invasiva ($p=0,207$). El estudio aleatorizado RAMIE trial traslada estos resultados a la esofagectomía robótica (*van der Sluis et al. 2019*). Esta técnica se ha descrito como un abordaje factible y seguro, con una menor pérdida sanguínea, menor estancia hospitalaria y menor tasa global de complicaciones. No se han descrito diferencias en cuanto a la tasa de fuga anastomótica, resección R0 o supervivencia global (*Yibulayin et al. 2016; Surya S.A.Y. Biere et al. 2012; Guo et al. 2016*), aunque algunos estudios reportan un mayor número de ganglios obtenidos cuando se utilizan técnicas mínimamente invasivas (*Palazzo et al. 2015; Parameswaran et al. 2009; Berger et al. 2011; Siaw-Acheampong et al. 2020*).

Ivor-Lewis mínimamente invasivo

Se realiza en primer lugar, el tiempo abdominal y luego el tiempo torácico.

Tiempo abdominal: Abordaje laparoscópico, posición del paciente en decúbito supino.

Colocación de trócares:

- Trocar para la óptica a nivel umbilical

- Trocar de 12 mm a nivel del hipocondrio izquierdo del paciente para la mano derecha del cirujano
- Trocar de 12 mm en hipocondrio izquierdo para la mano izquierda del cirujano
- Trocar de 5 mm en vacío izquierdo para el ayudante
- Trocar de 5 mm en vacío derecho para separar el hígado

Tiempo torácico: Abordaje toracoscópico (neumotórax a 7-8 mmHg), posición del paciente en decúbito prono.

Colocación trócares:

- Trocar de 12 mm a nivel punta de la escapula 6^o espacio intercostal (cámara)
- Trocar de 12 mm a nivel del 8^o espacio intercostal línea escapular posterior, donde se realizará la toracotomía de asistencia.
- Trocar de 12 mm a nivel 3-4 espacio intercostal línea escapular posterior para la mano derecha del cirujano.
- Trocar de 5 mm a nivel 2-3 espacio intercostal borde superior de la escapula para el ayudante.

McKeown mínimamente invasivo

Se inicia con el tiempo toracoscópico con el paciente en decúbito prono y sin intubación selectiva (mismas características descritas que para la técnica Ivor Lewis). La colocación de los trocares es igual que en el procedimiento anterior. En este caso, se procede a la disección del esófago supracarinal hasta el estrecho torácico. Posteriormente, el paciente se coloca en decúbito supino, para continuar con el tiempo abdominal y el tiempo cervical, como descrito previamente.

Opciones quirúrgicas para la reconstrucción del tubo digestivo

La reconstrucción del tránsito tras una resección esofágica se puede realizar principalmente mediante la interposición de estómago, colon o intestino delgado.

La gastroplastia es la técnica de elección para la reconstrucción tras una esofagectomía y consiste en la realización de un tubo gástrico siguiendo la curvatura mayor. Conlleva la ligadura y sección de las arterias gástrica izquierda, pilórica y los vasos cortos, de manera que la única vascularización de la plastia será a través de los vasos gastroepiploicos derechos.

La coloplastia es la técnica más utilizada para aquellos pacientes en los que el estómago no pueda ser utilizado para la reconstrucción (gastrectomía previa o esofagogastrectomías totales) (Davis 2003). Es una técnica compleja y suele estar asociada a una elevada tasa de complicaciones (Reslinger et al. 2016).

La reconstrucción mediante injerto de yeyuno es una técnica muy compleja que requiere la realización de microcirugía vascular y que debe realizarse en centros especializados con equipos multidisciplinares (Gaur and Blackmon 2014).

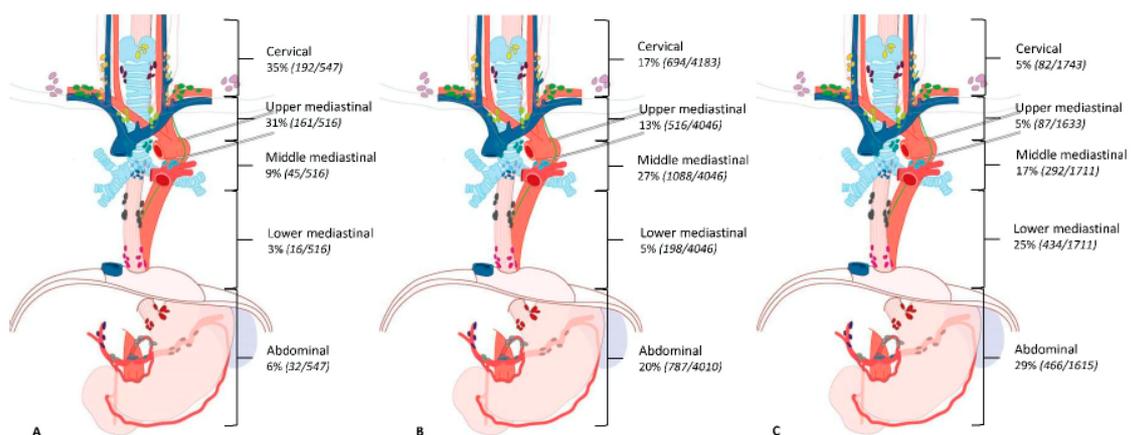
La linfadenectomía en el cáncer de esófago

Anatómicamente, el esófago presenta la particularidad de localizarse en tres compartimentos diferentes (cuello, tórax y abdomen). Esta característica, junto con la amplia red submucosa que posee, hacen que la afectación ganglionar por este tipo de tumores pueda ocurrir en cualquier ganglio desde el cuello hasta el abdomen, e incluso estar distantes al tumor primario. Con el incremento de estos conocimientos, después de 1980, la disección ganglionar amplia en el cáncer de esófago comenzó a ganar popularidad. En los años 60, Nakayama (Nakayama 1961) y Logan (Logan 1963) propusieron el papel de la linfadenectomía del tronco celiaco y del mediastino en el tratamiento del cáncer esofagogástrico. Posteriormente, en los años 70, Sannohe (Sannohe et al. 1981) fue el primero en defender la necesidad de la linfadenectomía cervical en base a la alta incidencia de ganglios cervicales metastásicos en sus series.

La imposibilidad de precisar con certeza el estado real de la diseminación linfática a partir de los exámenes complementarios preoperatorios ha favorecido una tendencia a la linfadenectomía amplia de rutina. Esta actitud se ha visto favorecida por el comportamiento tumoral, que en un 34% de ocasiones presenta saltos en su diseminación regional, obviando ganglios próximos y debutando en zonas linfáticas alejadas (*Sharma et al. 1994*).

La distribución de las metástasis linfáticas depende de algunas características del tumor, como son la localización, la histología, la profundidad de la invasión tumoral y el tratamiento neoadyuvante. Hagens realizó una revisión sistemática (*Hagens et al. 2020*) con el objetivo de identificar los patrones de distribución linfática en relación a la histología y a la localización del tumor, en el que se incluyen 14 estudios y 8952 pacientes. Los resultados mostraron que, tanto el carcinoma escamoso como el adenocarcinoma, metastatizan a ganglios cervicales, torácicos y abdominales independientemente de la localización del tumor (Figura 1.2).

Figura 1.2. Prevalencia de metástasis linfáticas según la localización del tumor en el carcinoma escamoso. A tercio superior, B tercio medio, C tercio inferior. (*Hagens et al. 2019*)



Esta revisión evidenció que escasos estudios describen el patrón metastásico del adenocarcinoma, y que la literatura es heterogénea en la

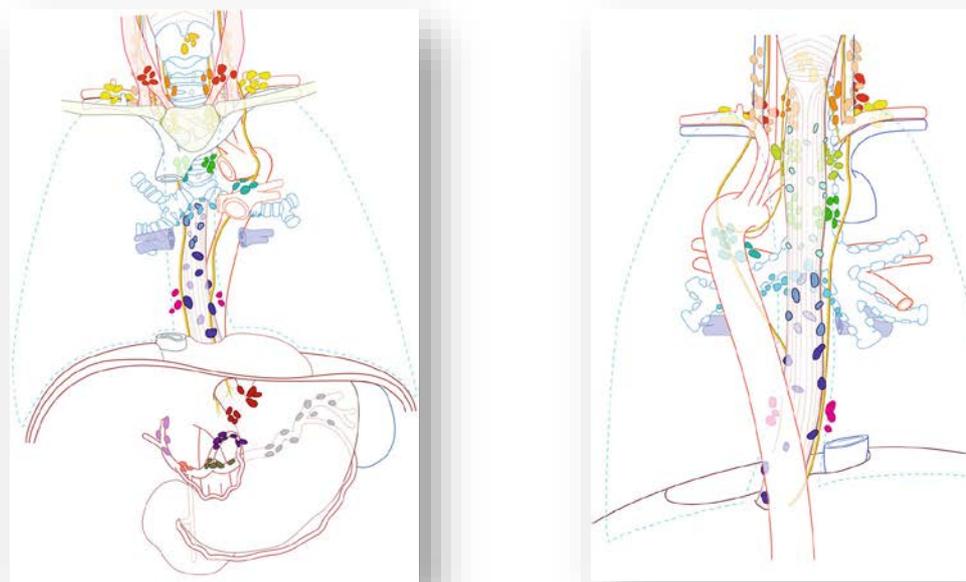
clasificación y descripción de los ganglios. El estudio TIGER ([Hagens et al. 2019](#)) es un estudio observacional multicéntrico que está investigando la distribución de las metástasis ganglionares en el cáncer de esófago (adenocarcinoma y carcinoma escamoso) intentando dar respuestas a estas cuestiones.

Existen principalmente dos clasificaciones de las diferentes estaciones linfáticas: la 8ª edición del cáncer de esófago de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) ([Ajani et al. 2019](#)) y clasificación de la Sociedad Japonesa de Esófago (*Japan Esophageal Society*) ([Matsubara et al. 2017](#)). La clasificación japonesa es más detallada, sobre todo en la zona cervical y mediastínica. A continuación, se muestran ambas clasificaciones de las estaciones ganglionares: la realizada para el estudio TIGER ([Hagens et al. 2019](#)) (Figura 1.3) y la clasificación japonesa (Figura 1.4).

No existe uniformidad en la literatura en cuanto al significado y extensión de linfadenectomía. Existen diversas nomenclaturas, clasificaciones y denominaciones de las técnicas quirúrgicas, con considerables variaciones entre oriente y occidente. Los términos como “resección en bloque”, “linfadenectomía en dos campos” o “linfadenectomía radical” se utilizan indistintamente, siendo la literatura publicada al respecto muy heterogénea y los estudios difíciles de comparar. Parece que existe acuerdo general en cuanto al concepto de linfadenectomía en 3 campos. Grupos en Europa, Norte América y Japón ([Jamieson et al. 2009](#)) describen un abordaje similar, que incluye grupos ganglionares abdominales del 1 al 12 (linfadenectomía D2), todo el tejido asociado con el esófago en el tórax incluyendo el conducto torácico, subcarinal y de la ventana aortopulmonar, ganglios bronquiales y de ambos nervios recurrentes. En el cuello se incluyen los ganglios profundos carotídeos, del territorio de la yugular interna, supraclaviculares y de los nervios recurrentes. Esta linfadenectomía no se ha utilizado de forma sistemática en Europa y es más propia de zonas de Asia.

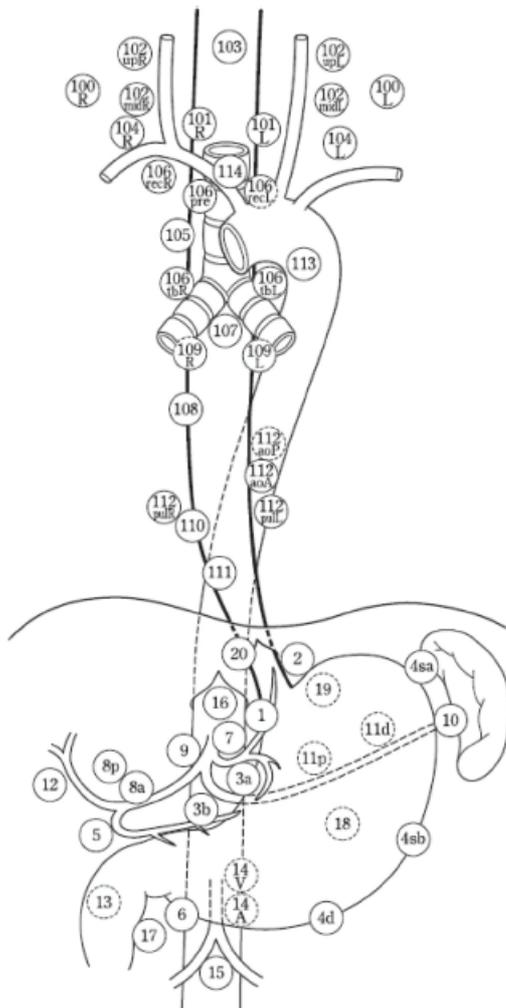
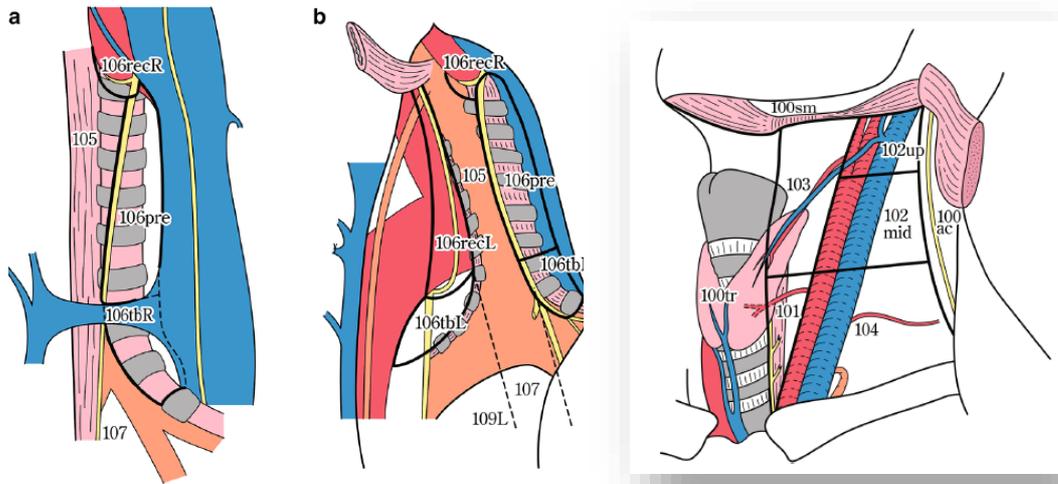
El término linfadenectomía en dos campos se utilizó inicialmente por cirujanos japoneses (*Akiyama et al. 1994*) para transmitir la exéresis de todo el tejido linfático asociado al esófago en el tórax y al estómago en el abdomen. En los últimos años, ha habido una tendencia a utilizar este término para la linfadenectomía infracarinal y del mediastino inferior, asociando los ganglios paratraqueales derechos, pero sin realizar una disección sistemática del mediastino superior (*Dresner et al. 2000*).

Figura 1.3. Clasificación de las estaciones linfáticas (*Hagens et al. 2019*).



- | | |
|------------|---|
| ● 1R, 1L | = Superficial cervical lymph nodes |
| ● 2R, 2L | = Cervical paraesophageal lymph nodes |
| ● 3R, 3L | = Deep cervical lymph nodes |
| ● 4 | = Peripharyngeal lymph nodes |
| ● 5R, 5L | = Supraclavicular lymph nodes |
| ● 6R, 6L | = Upper paratracheal lymph nodes |
| ● 7R, 7L | = Lower paratracheal lymph nodes |
| ● 8 | = Aortopulmonary window lymph nodes |
| ● 9 | = Subcarinal lymph nodes |
| ● 10R, 10L | = Upper mediastinal paraesophageal lymph nodes |
| ● 11R, 11L | = Middle mediastinal paraesophageal lymph nodes |
| ● 12R, 12L | = Lower mediastinal paraesophageal lymph nodes |
| ● 13R, 13L | = Pulmonary ligament lymph nodes |
| ● 14R, 14L | = Paracardial lymph nodes |
| ● 15 | = Left gastric artery lymph nodes |
| ● 16 | = Celiac trunk lymph nodes |
| ● 17 | = Splenic artery lymph nodes |
| ● 18 | = Common hepatic artery lymph nodes |
| ● 19 | = Hepatoduodenal ligament lymph nodes |

Figura 1.4. Clasificación de las estaciones ganglionares de la *Japan Esophageal Society* (Matsubara et al. 2017).



GL cervicales:

- 101: paraesofágicos
- 102: cervicales profundos
- 103: perifaríngeos
- 104: supraclaviculares

GL torácicos:

- 105: Paraesofágicos 1/3 sup torácico
- 106: Paratraqueales:
 - 106rec (L/R): recurrentes
 - 106tb (L/R): tráqueo-bronquiales
- 107: Subcarinales
- 108: Paraesofágicos 1/3 medio torácico
- 109 (L/R): Bronquio principal
- 110: Paraesofágicos 1/3 inf torácico
- 111: Supradiaphragmáticos
- 112: Mediastínicos posteriores

GL abdominales:

- 1 a 16: cf *Ca gástrico*
- 19: Infradiaphragmáticos
- 20: Hiato esofágico

El término esofaguectomía en bloque es un término que se emplea de forma general para expresar la resección del tumor y los tejidos circundantes que pueden contener células malignas. Su uso para la esofaguectomía lo popularizaron Skinner y DeMeester (*J. A. Hagen et al. 2001*), pero se ha empleado para nombrar diversos tipos de linfadenectomía, y en muchas ocasiones carece de precisión anatómica.

En el artículo de Jamieson (*Jamieson et al. 2009*) se acuerdan recomendaciones para la terminología referente a la linfadenectomía en el cáncer de esófago, consensuando los siguientes términos:

1. Procedimientos con linfadenectomía radical:
 - La linfadenectomía en tres campos incluye una disección abdominal superior (D2), ganglios mediastínicos inferiores, medios y superiores, y ganglios cervicales inferiores.
 - La linfadenectomía en dos campos es la misma linfadenectomía que la descrita en tres campos, pero excluyendo los ganglios cervicales.
 - La linfadenectomía en dos campos infracarinal omite los ganglios cervicales y la disección del mediastino superior.
2. Linfadenectomía no radical: incluye una linfadenectomía conservadora en la que se incluyen los ganglios en proximidad al tumor, el esófago y la parte superior del estómago.
3. Como principio, todos los procedimientos descritos se consideran esofaguectomía en bloque, pero, dado que este término carece de connotación anatómica, resultaría más correcto evitarlo.

En Europa, se suelen emplear los siguientes términos para referirse al tipo de linfadenectomía realizada a nivel torácico: una linfadenectomía estándar, una ampliada o extendida y otra total.

La linfadenectomía estándar es la más limitada y comprende la exéresis de los grupos ganglionares subcarinales (107), paraesofágicos del tercio medio torácico (108), bronquio principal (109 L/R), paraesofágicos del

tercio inferior torácico (110), supradiafragmáticos (111) y mediastínicos posteriores (112).

En cuanto a la linfadenectomía ampliada, añadiría a los anteriores los paraesofágicos del tercio superior torácico (105), los recurrenciales derechos (106recR) y los traqueobronquiales derechos (106tbR).

Por último, la linfadenectomía total añadiría a la ampliada los grupos ganglionares recurrenciales izquierdos (106recL) y tranqueobronquiales izquierdos (106tbL).

En cuanto a la linfadenectomía cervical, también difiere según países e incluso según hospitales, no habiendo un consenso internacional. En Asia se realiza sistemáticamente y en Europa se suele indicar en casos de sospecha de afectación de los ganglios cervicales en tumores de tercio medio esofágico. Debe hacerse bilateral incluye la linfadenectomía de los grupos ganglionares paraesofágicos (101 R/L), cervicales profundos (102 R/L) y los supraclaviculares (104R/L).

La relación evidenciada entre el número de ganglios resecaados y la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a una esofagectomía por cáncer es otro motivo que apoya y refuerza el empleo de linfadenectomías amplias. Diversos estudios han demostrado que un mayor número de ganglios analizados se relaciona con una mayor supervivencia, tanto en pacientes con diseminación linfática como sin ella, siendo un factor predictor independiente de supervivencia. (*Altorki et al. 2008; Schwarz and Smith 2007; Peyre et al. 2008; Groth et al. 2010*). La linfadenectomía amplia de rutina puede no significar un aumento de la supervivencia en los estadios más precoces sin afectación linfática (T1aN0M0) ya que el riesgo de metástasis ganglionares es muy bajo; y tampoco parece tener impacto en la supervivencia en pacientes con un número de ganglios afectados alto (más de 5-8 ganglios) (*Rizk et al. 2010*).

Existe controversia en la literatura respecto a esta cuestión, dado que una linfadenectomía extensa comporta un aumento del tiempo operatorio y puede dar lugar a mayor morbilidad. Un metaanálisis que compara linfadenectomía en 2 campos frente a 3 campos, que incluye 2 estudios clínicos controlados aleatorizados y 18 estudios observacionales con cerca de 7000 pacientes, muestra que la linfadenectomía en 3 campos mejora la tasa de supervivencia global, pero se acompaña de una mayor parálisis de los nervios recurrentes y dehiscencias de anastomosis ([Ma et al. 2014](#)). Además, otros estudios no han reportado en sus resultados un beneficio en la supervivencia ([Lagergren et al. 2016](#)).

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda el análisis de al menos 15 ganglios en la pieza quirúrgica para el estudio de la diseminación linfática y estadificación correcta, en pacientes sin tratamiento QRT previo ([Ajani et al. 2019](#)).

Morbimortalidad asociada

La cirugía del cáncer de esófago presenta tasas de morbimortalidad altas, debido a la localización del esófago y a la complejidad de la técnica quirúrgica. La tasa de complicaciones después de la cirugía refleja una combinación entre la adecuada selección de pacientes, la indicación para la cirugía, la experiencia quirúrgica y los cuidados perioperatorios. La morbimortalidad ha descendido en las últimas décadas debido a diversos motivos, como pueden ser las mejoras técnicas, el conocimiento de la enfermedad o la implementación de circuitos de rehabilitación multimodal o “fast track” ([Griffin et al. 2020](#)). A pesar de estos avances, la esofagectomía continúa presentando mayor riesgo de muerte comparado con otros tumores que se tratan mediante cirugía. Un estudio de Donald E. Low, que incluye 2704 esofagectomías, reporta una tasa global de complicaciones de hasta el 59%, con una mortalidad a 30 días y 90 días del 2,4% y del 4,5% respectivamente ([Low et al. 2017](#)).

Las complicaciones intraoperatorias pueden ser graves, al encontrarse el esófago muy próximo a estructuras vitales, como la aorta, tráquea, vasos

pulmonares, vena cava o pericardio. La incidencia y gravedad de las hemorragias ocasionadas durante la esofagectomía, así como la necesidad de transfusión intraoperatoria, han disminuido como resultado de una técnica quirúrgica más precisa, la utilización de nuevas tecnologías y la aplicación de técnicas mínimamente invasivas (*Yibulayin et al. 2016*).

Dentro de las complicaciones intraoperatorias también se incluyen las lesiones traqueobronquiales y pulmonares, que son poco frecuentes, pero potencialmente graves. Suelen producirse durante la disección de tumores localmente avanzados localizados a nivel de la carina y supracarinal, o durante la disección ganglionar mediastínica. Generalmente, estas lesiones ocurren en la *pars* membranosa de la tráquea o de los bronquios principales.

La incidencia de lesión del nervio laríngeo recurrente varía en un 3-45% (*Low et al. 2017*) según la experiencia y las vías de abordaje. Pueden producirse durante la disección cervical o durante la disección del mediastino superior, y puede provocar alteraciones en la fonación, aspiraciones pulmonares y neumonías.

La lesión del conducto torácico es una complicación poco frecuente pero que puede ser grave. Generalmente, esta ocurre tras la movilización del esófago durante la linfadenectomía mediastínica en forma de sección del conducto principal o de los linfáticos colaterales. Puede condicionar una pérdida importante de líquidos, proteínas y linfocitos que produzcan malnutrición e inmunodepresión, aumentando el riesgo de complicaciones pulmonares y sépticas (*Milito et al. 2020*).

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son las pulmonares (*Low et al. 2015*). Entre ellas se encuentran: neumonía, derrame pleural, neumotórax, atelectasias, insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio y la broncoaspiración. Los factores que influyen en la aparición de estas complicaciones son dependientes del paciente (actividad física baja, desnutrición, comorbilidad respiratoria crónica y tabaquismo) o perioperatorios (técnica quirúrgica, colapso pulmonar, duración de la cirugía, síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica precoz). Así, la optimización cardiorrespiratoria, el uso de anestesia torácica epidural, la extubación precoz, la restricción en el aporte de líquidos perioperatorio, la reducción de pérdidas hemáticas y la preservación de la función de las cuerdas vocales son factores bien establecidos que pueden permitir la reducción en la incidencia de las complicaciones respiratorias (*Boshier et al. 2015*).

La fibrilación auricular también es una complicación frecuente asociada a la resección esofágica, relacionándose su aparición con la existencia o posterior desarrollo de complicaciones (*Seesing et al. 2018*).

En 2012 se realizó una revisión sistemática acerca de las complicaciones quirúrgicas reportadas en la literatura, que incluyó 57299 esofaguectomías (*Blencowe et al. 2012*). En esta revisión, las tasas de complicaciones reportadas se resumen en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Complicaciones reportadas por (*Blencowe et al. 2012*).

	Rango de tasas reportadas (%)
Tasas de morbilidad	
Fuga anastomótica	0,0 - 35,0
Fuga quilosa	0,8 - 11,0
Neumonía	1,5 - 38,9
Lesión del nervio laríngeo recurrente	0,0 - 31,1
Isquemia/necrosis de la plastia	0,0 - 10,0
Esofagostomía	0,5 - 3,0
Tasas de mortalidad	
Mortalidad a 30 días	0,0 - 11,0
Mortalidad intrahospitalaria	0,0 - 15,4

Este estudio evidenció que existe una heterogeneidad importante tanto en la definición de las complicaciones reportadas, como en la categorización según la gravedad. Esta revisión llevó a la creación de un consenso internacional para la estandarización de la recogida de datos relacionados con las complicaciones de la esofaguectomía (*Low et al. 2015*), con la finalidad de unificar criterios, evitar

sesgos y permitir las comparaciones entre diferentes publicaciones y poblaciones. Así, en el año 2017 publicó resultados que se reflejan en la tabla 1.4.

Tabla 1.4. Complicaciones reportadas por *(Low et al. 2015)*

	Tasas reportadas (%)
Tasas de morbilidad	
Fuga anastomótica	11,4
Fuga quillosa	4,7
Neumonía	14,6
Lesión del nervio laríngeo recurrente	4,2
Isquemia/necrosis de la plastia	1,3
Derrame pleural	9,9
Tasas de mortalidad	
Mortalidad a 30 días	2,4
Mortalidad intrahospitalaria	4,4

1.4.2. Tratamiento con quimioterapia y radioterapia

Aunque la cirugía es la piedra angular del tratamiento potencialmente curativo del cáncer de esófago, el abordaje quirúrgico único presenta una elevada tasa de recaídas locales y sistémicas y resultados de supervivencia no tan buenos como sería deseable. En la actualidad, terapias adyuvantes y neoadyuvantes han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados, por lo que, el tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado ha evolucionado desde la cirugía única, a una terapia combinada, donde se incluyen diferentes esquemas de radio y quimioterapia.

Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago

El tratamiento neoadyuvante se emplea con los objetivos de disminuir la actividad tumoral, tratar la enfermedad micrometastásica e incrementar la resecabilidad favoreciendo la reducción del estadio tumoral.

Existen varios metaanálisis ([Sjoquist et al. 2011](#); [Pasquali et al. 2017](#)) que muestran el beneficio del tratamiento neoadyuvante. Generalmente, se trata de estudios que combinan ambos tipos histológicos y diferentes esquemas de tratamiento, pero todos ellos reflejan un beneficio claro en la supervivencia.

Se describen y reportan a continuación los ensayos y publicaciones más relevantes que han estudiado el efecto del tratamiento con QRT y QT coadyuvante.

La QRT preoperatoria se asocia a una mayor supervivencia global, mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor tasa de respuesta patológica completa, en comparación con quimioterapia preoperatoria o cirugía sola, en pacientes con cáncer de esófago locoregional resecable ([Ajani et al. 2019](#); [P. van Hagen et al. 2012](#); [Oppedijk et al. 2014](#)).

En el estudio CROSS ([Shapiro et al. 2015](#)), cuyos resultados han marcado la práctica clínica de muchos centros europeos en los últimos años, se aleatorizaron 363 pacientes con carcinoma de esófago y de la UEG (tanto carcinoma escamoso como adenocarcinoma) en estadios cT1cN1-cT2-3cN0-1 a recibir quimioradioterapia preoperatoria seguida de cirugía o exclusivamente intervención quirúrgica. En el seguimiento a largo plazo se demostró que el tratamiento con carboplatino, paclitaxel y radioterapia concomitante seguido de cirugía mejora la supervivencia a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad, comparado con la cirugía sola en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado resecable (con 84,1 meses de seguimiento la supervivencia fue de 48,6 meses en el grupo de la QRT frente a 24 meses en el grupo de cirugía, $p=0,003$). Además, la incorporación de este tipo de terapias no repercute de forma negativa en la calidad de vida postoperatoria de los pacientes, comparado con la cirugía como tratamiento único ([Noordman et al. 2018](#)).

Sin embargo, el beneficio del tratamiento neoadyuvante con QRT no está claramente establecido en tumores resecables más precoces (estadio I), por lo que probablemente en estos casos, si el paciente no tiene contraindicación, la cirugía será el tratamiento de elección. El estudio francés FFCD 9901 ([Mariette](#)

et al. 2014) se aleatorizaron 195 pacientes estadio I o II (T1 o T2, N0 o N1 y T3N0, M0) con cáncer de esófago torácico (adenocarcinoma o carcinoma escamoso) a cirugía directa o a QRT seguida de cirugía. Tras un seguimiento de 94 meses, no hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la supervivencia. Además, el grupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante presentó mayores tasas de mortalidad perioperatoria.

En Europa el tratamiento con QT perioperatoria o preoperatoria se emplean con frecuencia para pacientes con cáncer de esófago distal y de la UEG. Esto es debido a la influencia del estudio MAGIC (*Cunningham et al. 2006*). En este ensayo clínico aleatorizado se asignaron pacientes con adenocarcinoma resecable de estómago, UEG y de tercio inferior de esófago a quimioterapia perioperatoria con ECF (epirrubicina, cisplatino e infusión de 5-fluorouracilo) seguida de cirugía, o a cirugía sola. El régimen perioperatorio con ECF disminuyó el tamaño y el estadio tumoral y mejoró de forma significativa la supervivencia global (OR 0,75; IC95% 0,60-0,93, $p=0,009$) y la supervivencia libre de enfermedad (36% frente a 23%).

En el estudio clínico aleatorizado fase II/III FLOT4 (*Al-Batran et al. 2016*) se ha comparado el régimen ECF frente a FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) en pacientes con adenocarcinomas de la UEG y gástricos resecables. El régimen FLOT obtuvo una mayor tasa de respuesta patológica completa, menor incidencia de efectos adversos graves y mayor supervivencia global. Dada la toxicidad que presenta este régimen, en pacientes con *Performance Status* moderado sería recomendable emplear un régimen FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) (*Ajani et al. 2019*).

Actualmente, está desarrollándose el estudio NeoAEGis (*Reynolds et al. 2017*), con el objetivo de comparar el efecto de la quimioterapia perioperatoria y la quimioradioterapia neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma de esófago y de la UEG.

Tratamiento definitivo con quimioradioterapia

El tratamiento definitivo con QRT es una opción terapéutica para el carcinoma epidermoide de esófago. En estos casos se preserva el esófago, y puede aportar una mayor calidad de vida a los pacientes evitando la morbilidad de la esofagectomía. El tratamiento quirúrgico puede no ser una opción viable en pacientes con enfermedad avanzada irreseccable, mala condición general (estado de salud) o con un estado deteriorado después de la quimioradioterapia administrada con intención neoadyuvante.

Múltiples estudios han evaluado los resultados de la QRT definitiva en pacientes con cáncer de esófago (estadios iniciales a localmente avanzado) como alternativa a la cirugía ([Mikhail et al. 2017](#); [Motoori et al. 2012](#); [Wang et al. 2018](#)). Sin embargo, estos estudios incluyen poblaciones y regímenes de tratamiento muy heterogéneos, por lo que no pueden extraerse conclusiones sólidas de los mismos, aunque ninguno de los estudios con quimioradioterapia definitiva ha obtenido los mismos resultados que se observan con QRT seguida de cirugía, especialmente en pacientes con adenocarcinoma.

El tratamiento con QRT con intención definitiva es un tratamiento razonable para los carcinomas epidermoides de localización supracarinal, fundamentalmente en aquellos pacientes cuya comorbilidad contraindique la cirugía, así como en los tumores con criterios de irreseccabilidad (T4b). También se puede plantear no realizar resección quirúrgica en el caso de los carcinomas epidermoides con respuesta completa a la QRT, sin olvidar que los pacientes que se intervienen tienen mejor control local de la enfermedad, menos tasas de recaída, menor necesidad de prótesis endoluminales y, por tanto, mejor calidad de vida ([Mariette, Piessen, and Triboulet 2007](#); [Barbetta et al. 2018](#); [B.-Y. Wang et al. 2019](#)).

1.5. La fuga anastomótica en la cirugía del esófago

La fuga o fístula anastomótica tiene un impacto muy importante en la evolución del paciente tras la esofagectomía, ya que se asocia con un aumento de la morbimortalidad, estancia hospitalaria, formación de estenosis postoperatoria y peor calidad de vida (*Schuchert et al. 2010; Martin Rutegård et al. 2012; Kassis et al. 2013*). Esta complicación puede conllevar secuelas importantes en el postoperatorio temprano, pero también a largo plazo por el riesgo de estenosis de la anastomosis y disfagia. Una comprensión profunda de sus causas y sus factores predisponentes, técnicas para su prevención y manejo diagnóstico y terapéutico son de vital importancia para el equipo quirúrgico (*Jones and Watson 2015*).

En el estudio de Blencowe y cols. sobre las complicaciones tras una esofagectomía, (*Blencowe et al. 2012*) las fugas anastomóticas fueron citadas con frecuencia en la mayor parte de los artículos incluidos en la revisión, aunque con hasta 22 definiciones diferentes, por lo que la literatura publicada acerca de esta complicación es muy heterogénea, tanto en la definición y clasificación, como en el tratamiento aplicado para intentar solucionarla.

Según el consenso de complicaciones publicado en 2015 por el *Esophagectomy Complications Consensus Group* (ECCG) (*Low et al. 2015*), se define fuga anastomótica como el defecto que afecta a todo el grosor de la pared en el esófago, la anastomosis, la línea de grapas o la plastia, sea cual sea su forma de presentación o el método de identificación utilizado. Esta clasificación divide en tres grupos las dehiscencias:

- Tipo I: Defecto local que no requiere un cambio del tratamiento ni el empleo de tratamiento médico específico o de modificación de la dieta.
- Tipo II: Defecto localizado que requiere tratamiento intervencionista pero no quirúrgico, por ejemplo, mediante radiología intervencionista para drenaje, implantación de endoprótesis o apertura de la herida en la cabecera del paciente y mechado con gasas de la incisión.
- Tipo III: Defecto localizado que requiere tratamiento quirúrgico.

1.5.1. Análisis de los factores de riesgo

La cirugía del esófago tiene ciertas características y peculiaridades que la diferencian del resto de intervenciones sobre el tracto digestivo (*Urschel 1995*). Así, las tasas de fuga anastomótica documentadas y asociadas a este tipo de procedimiento son más elevadas que en otras cirugías, existiendo múltiples factores que pueden justificarlo (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Factores relacionados con la fuga de la esofagostomía (*Urschel 1995*).

Inherentes	Locales	Factores técnicos	Sistémicos
Ausencia serosa	Insuficiencia arterial y venosa (fundus gástrico)	Tensión	Malnutrición
Extraperitoneal		Localización de la anastomosis	Hipotensión/hipovolemia
Fibras musculares longitudinales	Tensión	Técnica de confección de la anastomosis	Hipoxia
Técnicamente demandante	Distensión gástrica	Errores	Insuficiencia renal
	Compresión extrínseca		Uso de corticoides
			Tabaquismo

Factores inherentes a la cirugía del esófago

En primer lugar, la esofagectomía es un procedimiento que implica mayor complejidad técnica en comparación con otras resecciones del tubo digestivo por la exposición más limitada que en la cavidad peritoneal, la dificultad de las anastomosis en localización cervical e intratorácica y por su relación con estructuras vitales.

Las fugas anastomóticas torácicas se exponen a la presión negativa intrapleurales, que contribuye a la contaminación extensa de la cavidad pleural y generalmente conllevan a mediastinitis, empiema y fallo multiorgánico por sepsis. Las fugas anastomóticas a nivel cervical se manifiestan con dolor, fiebre, signos inflamatorios o por salida espontánea de material purulento,

alimento o saliva a través de la incisión cervical. Suelen ser menos graves y su tratamiento consiste en la mayor parte de los casos en la apertura amplia de la cervicotomía para drenaje, curas locales, antibioterapia y soporte nutricional (*Famiglietti et al. 2020*).

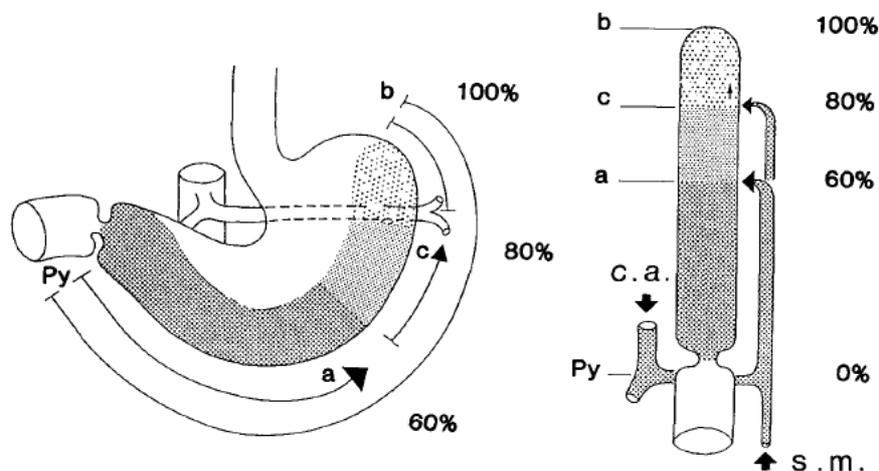
En segundo lugar, la estructura de la pared esofágica y la inexistencia de una auténtica membrana serosa en el esófago suponen una reducción del tejido fibroelástico de la pared a efecto de seguridad en las suturas. Las fibras musculares longitudinales del esófago también pueden contribuir a una menor fuerza de la sutura (*Urschel 1995*). Debido a esta estructura, la capacidad del esófago para la distensión y la prolongación es bastante limitada, lo que constituye un obstáculo para la resección parcial esofágica con restablecimiento de su continuidad mediante sutura directa. Esta característica obliga a la realización de plastias gástricas o cólicas principalmente como método sustitutivo. Por la localización, la necesidad de amplios márgenes de resección y la escasa capacidad de distensión y prolongación del esófago, la anastomosis puede estar sometida a cierta tensión, lo cual también puede contribuir a la aparición de fuga anastomótica.

Factores locales

Según Akiyama (*H. Akiyama et al. 1978*), para la creación de una plastia gástrica adecuada que permita una correcta movilización y el ascenso al tórax o al cuello, la arteria gástrica izquierda, los vasos gastroesplénicos cortos del fundus y la gastroepiploica izquierda son disecados y seccionados. En ocasiones, es necesaria también la ligadura de la arteria gástrica derecha para la creación de una plastia gástrica más estrecha y de mayor longitud para ascenderla nivel cervical. En esta situación, los vasos gastroepiploicos derechos permanecen como los únicos responsables de la vascularización de la plastia gástrica, por lo que siempre existe cierto grado de isquemia arterial e insuficiencia venosa después de la movilización gástrica (*Urschel 1998; Reavis 2009*).

En diferentes estudios anatómicos se han descrito las características de la vascularización de esta plastia gástrica (*Liebermann-Meffert, Meier, and Siewert 1992; Thomas et al. 1979*). Así, la arteria gastroepiploica derecha aporta la vascularización a la plastia en su totalidad, irrigando el 60% de la misma. El siguiente 20% de irrigación es aportado por el remanente de la arteria gastroepiploica izquierda (aunque su conexión con la arteria gastroepiploica derecha es mínima); y la parte más craneal, que corresponde al fundus gástrico, se vasculariza únicamente a través de conexiones microvasculares de la mucosa y submucosa. Este esquema de vascularización se representa en la figura 1.5.

Figura 1.5. Características anatómicas del aporte sanguíneo a la pared del tubo gástrico. Distancia del píloro a la anastomosis gastroepiploica (Py-a), arteria gastroepiploica izquierda (a-c), parte más craneal de la plastia (c-b), distancia del píloro al final de la plastia (Py-b), distancia del píloro al final de los vasos gastroepiploicos (Py-c). Tronco celiaco (c.a.), vasos mesentéricos (s.m.). Tomada de Liebermann-Meffert (*Liebermann-Meffert, Meier, and Siewert 1992*).



También puede influir en la fuga anastomótica la manipulación o las fuerzas ejercidas en la totalidad de la plastia. Por ejemplo, la compresión extrínseca, la torsión o su distensión pueden afectar a la integridad de la anastomosis. Una plastia gástrica elaborada de forma adecuada, de amplitud y longitud óptimas, para un ascenso sin tensión es fundamental para la correcta cicatrización de la esofagogastrostomía. También la ruta de ascenso de la plastia (retroesternal o mediastino posterior) puede influir en

la tasa de fuga de sutura. Un factor que permanece casi invariable en los estudios publicados sobre las fugas de anastomosis es su mayor incidencia en el caso de la anastomosis a nivel cervical (*S. S A Y Biere et al. 2011; Klink et al. 2012; Kassis et al. 2013; S. R. Markar et al. 2013; Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020*). Posiblemente, una mayor longitud de la plastia, déficit de vascularización y tensión, influyan en la aparición de un mayor número de dehiscencias de anastomosis a este nivel.

Factores técnicos

Los factores técnicos del proceso de confección de la anastomosis esofagogástrica también tienen influencia en el desarrollo de una fuga anastomótica (*Liu et al. 2014; Deng et al. 2015*). Se han descrito múltiples métodos para confeccionar una anastomosis esofagogástrica: manual (una capa o dos, diferentes tipos de sutura absorbible o no reabsorbible), mecánica (linear o circular) y abordajes híbridos con combinación de ambas técnicas. Además, la anastomosis puede ser termino-terminal, latero-lateral, o termino-lateral (*Y. Yuan, Wang, and Chen 2015*). Hasta la actualidad, ningún estudio ha conseguido demostrar la superioridad de una técnica respecto a otra con una calidad de evidencia elevada.

Factores sistémicos

Además, en la posible aparición de una fuga anastomótica también tienen influencia los factores sistémicos relacionados con el paciente (*Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020*).

En un estudio que incluyó 7595 esofagectomías (*Kassis et al. 2013*) se detectaron como factores dependientes del paciente, que influyen en la aparición de una fuga de anastomosis, la obesidad, fallo cardíaco, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, hipertensión arterial, uso de esteroides, diabetes, insuficiencia renal, consumo de tabaco, tiempo quirúrgico superior a 5 horas y el tipo de procedimiento.

Otro estudio unicéntrico ([Van Daele et al. 2016](#)) que incluyó 412 esofagectomías tipo Ivor-Lewis, identificó en el análisis univariante a la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, un score ASA elevado, el tabaquismo activo y el uso de corticoides como factores de riesgo para la fuga anastomótica.

En un metaanálisis ([S. R. Markar et al. 2013](#)) en el que se estudiaron los principales factores que se reconocen como influyentes en la integridad de la sutura (manual/mecánica, cervical/torácica, mínimamente invasiva/abierta, mediastino anterior/posterior y acondicionamiento isquémico), no se demostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la anastomosis mecánica o manual, esofagectomía mínimamente invasiva o esofagectomía abierta, ni en la ruta de ascenso de la plastia por mediastino anterior o posterior. Sólo el metaanálisis de estudios aleatorizados prospectivos mostró una mayor incidencia de fuga anastomótica en la anastomosis a nivel cervical respecto a la intratorácica, con resultados estadísticamente significativos.

1.5.2. Diagnóstico de la fuga anastomótica

El diagnóstico de sospecha de una fuga anastomótica tras una esofagectomía debe establecerse ante cualquier signo de sepsis o infección local de la herida en el postoperatorio temprano. Este cuadro clínico, como otras dehiscencias en el tubo digestivo, suele ir acompañado de empeoramiento del estado general, fiebre o alteración de los parámetros inflamatorios en la analítica (leucocitosis, elevación de PCR y procalcitonina...).

Las pruebas complementarias más utilizadas para confirmar el diagnóstico son ([Jones and Watson 2015](#)) :

- *Esofagograma con Gastrografín* (Amidotrizoato meglumina 660 mg/1 ml Amidotrizoato sódico 100 mg/1 ml). Ha sido el método tradicionalmente más utilizado, ya que evalúa la anastomosis y aporta información sobre la

forma, integridad y vaciamiento de la plastia. Se ha estudiado como método de rutina para comprobar la anastomosis en el postoperatorio al 4º-7º día, pero ha mostrado una baja sensibilidad y una tasa elevada de falsos negativos (hasta 57%), por lo que su utilidad como método diagnóstico de la fuga anastomótica es controvertida ([Hu et al. 2017](#)).

- *Endoscopia*: esta técnica ha demostrado ser segura incluso en el postoperatorio inmediato, y permite valorar la integridad de la anastomosis con una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar una fuga, evaluando posibles grados de isquemia o necrosis.
- *Tomografía computerizada (TC) con contraste oral e intravenoso*. Permite visualizar el cuello, el tórax y el abdomen, facilitando la detección de la fuga anastomótica y ayudando a determinar la extensión y la localización de posibles colecciones que precisen drenaje.

1.5.3. Tratamiento de la fuga de la anastomosis

El manejo de la fuga anastomótica requiere un apropiado juicio quirúrgico y depende, fundamentalmente, del estado hemodinámico y séptico del paciente, la localización de la anastomosis, la extensión del defecto, la presencia de isquemia de la plastia y de la afectación de las estructuras vecinas. Se pueden resumir los posibles enfoques terapéuticos de este problemas en ([Jones and Watson 2015](#)):

- Abordaje no quirúrgico: incluye el tratamiento médico con antibióticos y nutrición enteral por sonda y/o nutrición parenteral. Las fugas anastomóticas a nivel cervical generalmente se tratan con apertura de la herida y drenaje con curas locales.
- Intervencionismo radiológico: es de utilidad para la colocación de drenajes para evacuar colecciones y en algunos centros para la colocación de prótesis cubiertas.
- Terapia endoscópica. El desarrollo de las técnicas endoscópicas ha cambiado el manejo de las perforaciones esofágicas y de la dehiscencia anastomótica en la cirugía esofágica ([Dasari et al. 2014](#)). Además, del

empleo de *stents* endoscópicos, también se han descrito otras técnicas como pueden ser los clips o el VAC endoluminal (EVAC) (*Famiglietti et al. 2020*) para tratar este tipo de problemas. El objetivo de estas terapias es la oclusión del defecto de la anastomosis, teniendo en cuenta que colecciones asociadas pueden precisar uso de drenajes percutáneos o quirúrgicos.

- Abordaje quirúrgico: existen varias opciones que se utilizarán teniendo en cuenta factores locales, experiencia quirúrgica y el estado del paciente. Se han descrito técnicas como el refuerzo de la anastomosis con epiplón, pericardio o flap muscular; o la desconexión de la anastomosis con esofagostoma y/o retirada de la plastia gástrica en casos de necrosis y pacientes con estados sépticos graves.

1.5.4. Medidas preventivas o de optimización para reducir el porcentaje de fugas anastomóticas

Se han dedicado múltiples esfuerzos para intentar reducir el porcentaje de fugas anastomóticas tras una esofagectomía. En diversos estudios clínicos y en animales se ha demostrado una reducción intraoperatoria de la perfusión y oxigenación tisular, señalando la isquemia vascular del fundus gástrico como principal causa de la dehiscencia de la esofagogastrostomía (*Schroder et al. 2004; Pham et al. 2011*). Entre las diferentes medidas empleadas para reducir la tasa de dehiscencias destacan los métodos utilizados para evaluar la perfusión de la plastia, mejorar la misma acondicionándola, o el refuerzo de la anastomosis con el omento mayor.

La evaluación de la perfusión de la plastia puede prevenir la necrosis o ayudar a confeccionar la anastomosis escogiendo la zona con una mejor perfusión sanguínea. Tradicionalmente, la evaluación de la vascularización de la plastia se ha realizado con métodos poco objetivos y fiables, como la inspección visual y la palpación del pulso. Incluso la medición mediante ultrasonografía Doppler únicamente aporta información acerca de la macrocirculación, siendo la microcirculación en la parte más craneal de la plastia uno de los puntos clave para la cicatrización de la anastomosis. Los métodos más empleados para

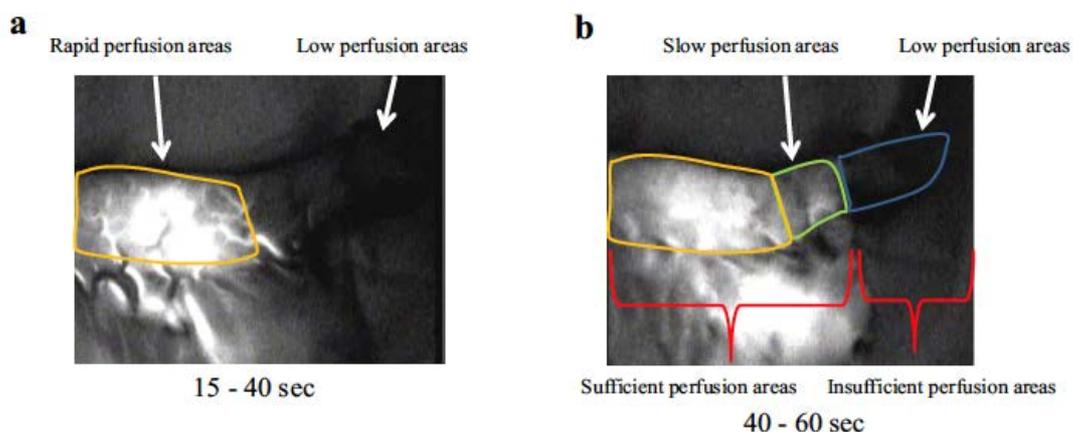
realizar la evaluación de esta vascularización son la fluorescencia con verde de indocianina, la flujometría mediante láser Doppler y la espectroscopia de infrarrojo cercano (*Jansen et al. 2018*). Así, estos cambios en la perfusión se han relacionado con el desarrollo de fuga de anastomosis, aunque estas mediciones presentan algunos inconvenientes. La inexactitud en la medición de la perfusión y la ausencia de parámetros cuantitativos pueden dar lugar a interpretaciones subjetivas, no existiendo en la actualidad consenso sobre el método más adecuado para evaluar la perfusión de la plastia.

La fluorescencia con verde de indocianina es uno de los métodos más empleados y una técnica emergente en la actualidad (Figura 1.7). Diversos estudios lo han utilizado para la evaluación de la perfusión de la plastia antes de la anastomosis, permitiendo la confección de la anastomosis en la zona con una mejor perfusión sanguínea. Se trata de una técnica segura y que en diversos estudios parece estar asociada a una reducción de la fuga de anastomosis y de necrosis de la plastia (*Maxime D. Slooter et al. 2019; Ladak et al. 2019*). Una revisión sistemática y metaanálisis (*Maxime D. Slooter et al. 2019*) para evaluar la influencia del uso de esta técnica en la esofagectomía, mostró un menor número de fugas anastomóticas y necrosis de la plastia en el grupo en el que se utilizó (OR 0,30, IC95% 0,14-0,63). En determinados estudios ha resultado ser un factor independiente para fuga anastomótica tras una esofagectomía (*Zehetner et al. 2015; Ohi et al. 2017*). Una de las limitaciones de esta técnica es la ausencia de objetividad y de límite para definir la adecuada o insuficiente perfusión de la plastia. Así, se ha planteado que el tiempo hasta el realce fluorescente de la zona anastomótica puede ser un parámetro útil para establecer un límite objetivo (*M D Slooter et al. 2020*). Otros métodos cuantitativos se han descrito con la finalidad de dotar de mayor objetividad a este método (*Ishige et al. 2019; Kumagai et al. 2018; Koyanagi et al. 2016*), habiendo sido utilizados como parámetros de medición el realce en los 90 primeros segundos (Figura 1.6), curvas tiempo-intensidad de fluorescencia o la velocidad del flujo de verde de indocianina.

Figura 1.6. Visión intraoperatoria de la vascularización de la plastia gástrica tras inyección intravenosa de verde de indocianina. (Unidad de Cirugía Esófago-Gástrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe).



Figura 1.7. Visión intraoperatoria de la imagen de fluorescencia con verde de indocianina tras 15 s, 40 s y 60 s (Ohi et al. 2017).

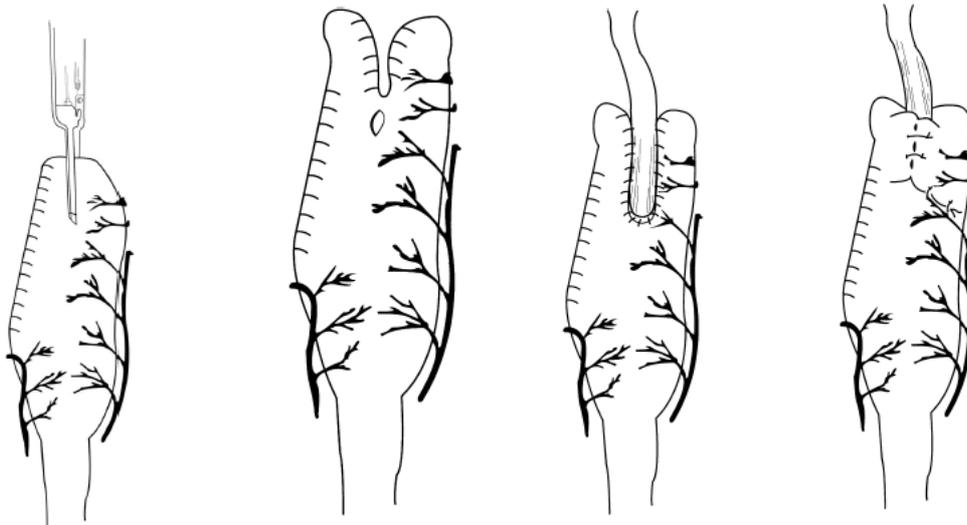


La omentoplastia ha sido utilizada para reforzar diversas anastomosis gastrointestinales. Esta técnica consiste en cubrir la línea de sutura con un *flap* de omento. El papel que el omento desempeña cubriendo procesos inflamatorios o perforaciones viscerales en el abdomen es bien conocido, motivo que ha llevado a pensar que puede ejercer el mismo efecto en este tipo de anastomosis. Diversos estudios han explorado esta técnica en la anastomosis esofagogástrica, con resultados favorables para la reducción de la incidencia de la fuga de sutura (Sepesi et al. 2012; Yong Yuan et al. 2012; Wiggins et al. 2015). Un metaanálisis de la Cochrane en 2012 (Yong Yuan et al. 2012) incluyó dos

estudios aleatorizados con 449 pacientes, en el que la incidencia de fuga anastomótica fue significativamente menor en pacientes con omentoplastia respecto a aquellos sin omentoplastia (RR 0,22; 95% IC 0,08 a 0,58); pero el beneficio adicional sólo se mostró en pacientes en los que se realizó esofagectomía transhiatal en el análisis por subgrupos.

También se ha descrito ([Velanovich and Mohlberg 2006](#)) la creación de un flap con la parte superior de la plastia gástrica para cubrir la anastomosis (Figura 1.8), mostrando resultados esperanzadores (ninguno de los 26 pacientes a los que se les realizó este refuerzo tuvo dehiscencia de sutura intratorácica).

Figura 1.8. Esquema de la creación del flap para cubrir la anastomosis ([Velanovich and Mohlberg 2006](#)).



1.6. Estenosis de la anastomosis tras la esofagectomía

1.6.1. Definición e incidencia

La estenosis de la anastomosis es una complicación con una incidencia reportada del 9,1-46% ([Tanaka et al. 2018](#)), dependiendo de los criterios empleados para definir esta complicación.

La estenosis de la anastomosis se entiende como una reducción de su calibre que causa clínica de disfagia o impactación del bolo alimentario. Su

aparición se asocia con una disminución importante de la calidad de vida del paciente, dada la dificultad que supone para la alimentación y la pérdida de peso.

1.6.2. Factores de riesgo

Diversos estudios han analizado factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Entre ellos destaca la presencia de una fuga anastomótica en el postoperatorio como factor independiente (*Ahmed et al. 2017; Van Heijl et al. 2010*). El probable déficit de perfusión asociado a las fugas de anastomosis, junto con la inflamación asociada al proceso, parecen factores que afectan al desarrollo de esta complicación. Es evidente que, en la literatura y la experiencia clínica, la presencia de fuga anastomótica en el postoperatorio y estenosis van de la mano. No está claro si el déficit de vascularización inherente a la plastia gástrica influye en la anastomosis, y a su vez en la estenosis, o si tiene más influencia la inflamación que ocurre con la presencia de la fuga de anastomosis.

Existen varias cuestiones respecto a la relación del tipo de anastomosis con la incidencia de la estenosis postoperatoria. En primer lugar, se ha descrito una mayor incidencia de estenosis en anastomosis cervicales respecto a las anastomosis torácicas (*Ahmed et al. 2017*). Además, (*Van Heijl et al. 2010*) se ha demostrado que el desarrollo de estenosis en los 90 días posteriores a la cirugía, la quimiorradioterapia neoadyuvante y la fuga de anastomosis se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de estenosis refractarias que precisan un elevado número de dilataciones endoscópicas.

Como se ha comentado anteriormente, no se ha identificado todavía el tipo de anastomosis óptima a realizar tras una esofagectomía, dado que no se ha logrado encontrar diferencias en las tasas de fuga de anastomosis, aunque sí se ha descrito una mayor incidencia de estenosis en las anastomosis mecánicas frente a las manuales. Un metaanálisis (*Honda et al. 2013*) compara los resultados de la confección de la anastomosis manual frente a mecánica, incluyendo un total de 12 estudios aleatorizados y un total de 1407 pacientes, concluye que la anastomosis mecánica circular es una técnica válida que reduce

el tiempo operatorio, pero que asocia una mayor incidencia de estenosis de anastomosis. En una serie con 236 pacientes ([Hosoi et al. 2019](#)) un calibre de anastomosis de 25 mm se asoció de forma independiente en el análisis multivariante con una mayor tasa de estenosis postoperatorias, aunque otros estudios previos no han podido establecer diferencias en este aspecto ([Yendamuri et al. 2011](#)).

Otros métodos de anastomosis mecánica se han investigado como factores que pueden reducir la incidencia de estenosis de la anastomosis, como son la mecánica laterolateral o la semimecánica ([W. P. Wang et al. 2013](#); [Price et al. 2013](#); [Noshiro et al. 2013](#)); aunque existen otros estudios aleatorizados donde no se ha logrado encontrar diferencias en cuanto a la tasa de estenosis al año de la intervención con la anastomosis semimecánica respecto a la circular ([Hayata et al. 2017](#)).

En algunos trabajos ([Fjederholt et al. 2018](#); [Hosoi et al. 2019](#)) se ha relacionado el uso de antiinflamatorios no esteroideos durante el postoperatorio con la presencia de fugas anastomóticas en la cirugía de los tumores de la unión esofagogástrica, postulándose que la inhibición de la ciclooxigenasa y de las prostaglandinas puede alterar la producción de colágeno y la angiogénesis.

1.6.3. Diagnóstico y tratamiento

El principal tratamiento empleado para tratar esta complicación es la dilatación endoscópica, requiriendo algunos pacientes dilataciones repetidas en el tiempo. Diversos estudios han reportado la eficacia y seguridad de este procedimiento para el tratamiento de esta complicación, con un índice de perforaciones del 0,0-0,4% y tasas de éxito del 83%-100% ([Yoda et al. 2012](#); [Chiu et al. 2004](#)).

1.7. La necrosis de la plastia gástrica

La necrosis de la plastia gástrica es una complicación infrecuente, pero que puede ser muy grave. En el estudio acerca de las complicaciones de Donald

E. Low (*Low et al. 2017*) que incluyo 2704 esofaguectomías, se describen 34 necrosis (1,3%), mientras que en el estudio de Blencowe (*Blencowe et al. 2012*), con 57299 esofaguectomías, la incidencia reportada fue del 0 al 10%.

El consenso para la estandarización de las complicaciones de la esofaguectomía del ECCG (*Low et al. 2015*) clasifica esta complicación en tres tipos:

- Tipo 1: Necrosis focal de la plastia, identificada por endoscopia, cuyo tratamiento es la vigilancia adicional o tratamiento no quirúrgico.
- Tipo 2: Necrosis focal de la plastia identificada por endoscopia y no asociada a una fuga libre de la plastia o de la anastomosis. El tratamiento es quirúrgico, pero no comporta una derivación esofágica.
- Tipo 3: Necrosis amplia de la plastia, tratada con resección completa de la plastia y derivación.

La evidencia clínica indica que la arteria gastroepiploica derecha es suficiente para garantizar una adecuada perfusión de la plastia gástrica sin complicaciones en la mayoría de los casos. No obstante, en determinados estudios anatómicos acerca de la vascularización de la plastia (*Liebermann-Meffert, Meier, and Siewert 1992*) se ha demostrado que la arteria gastroepiploica derecha es la única que mantiene el flujo y que el aporte de la parte superior de la plastia es a través de una red microscópica, haciéndola mucho más susceptible a fenómenos isquémicos.

1.7.1. Análisis de los factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de esta complicación (*Wormuth and Heitmiller 2006; Athanasiou et al. 2019*) incluyen aquellos relativos al paciente, factores técnicos y también factores postoperatorios (Tabla 1.6). Una técnica inadecuada en la creación o manejo de la plastia, la irradiación externa, un bajo gasto cardiaco o episodios de

hipotensión mantenida durante el postoperatorio, cirugía abdominal previa y la torsión de la plastia en el mediastino parecen ser los más frecuentes.

Tabla 1.6. Factores de riesgo identificados para el desarrollo necrosis de la plastia gástrica (*Athanasiou et al. 2019*).

Factores dependientes del paciente	Factores técnicos	Factores postoperatorios
Enfermedad vascular periférica	Torsión de la plastia	Hipotensión postoperatoria o shock
Cardiopatía isquémica	Hiato estrecho	Uso de fármacos vasopresores
Estenosis del tronco celiaco y de la aorta	Lesión de los vasos gastroepiploicos	
Fallo cardíaco, fracción de eyección baja	Suturas a la fascia prevertebral durante esofagectomía transhiatal	
Diabetes mellitus	Entrada torácica estrecha en anastomosis cervicales Plastia gástrica estrecha	

Un estudio (*Lainas et al. 2017*) con 481 pacientes sometidos a una esofagectomía Ivor-Lewis, donse se evaluó el grado de estenosis y calcificación preoperatorias del tronco celiaco mediante una TC, evidenció una mayor proporción de estenosis del tronco celiaco en los pacientes que tuvieron necrosis de la plastia gástrica (el 80% de los pacientes con necrosis presentaron estenosis del tronco celiaco por el síndrome del ligamento arcuato medio o por arteriosclerosis).

En la esofagectomía, realizar una resección sin comprometer la vascularización gástrica es esencial para una reconstrucción adecuada. Pueden existir lesiones durante la disección que pasen inadvertidas, o una mala posición de la plastia en el mediastino que cause tensión u obstrucción al flujo venoso (*Athanasiou et al. 2019*).

El efecto que la analgesia epidural torácica podría ejercer sobre la vascularización de la plastia gástrica es tema de controversia. Algún estudio ([Michelet et al. 2007](#)) ha sugerido que la anestesia epidural, probablemente debido al bloqueo simpático que provoca, podía mejorar el flujo de la plastia gástrica. En cambio, otros trabajos ([Al-Rawi et al. 2008](#)) demuestran por flujometría laser Doppler que la bupivacaína administrada por vía epidural reduce la presión arterial y el gasto cardíaco por bloqueo simpático.

1.7.2. Presentación clínica y diagnóstico

La presentación clínica depende del grado de necrosis o isquemia de la plastia, pudiendo desencadenar un importante cuadro clínico de sepsis. El diagnóstico se realiza principalmente por endoscopia, que mostrará una mucosa gástrica oscura o necrótica. Un estudio con 100 pacientes ([Page et al. 2013](#)) en los que se realizó endoscopias en la primera semana tras la esofagectomía, resultó en una precisión del 100% para el diagnóstico de fugas anastomóticas y para valorar el estado de la plastia, siendo un método seguro sin ninguna complicación. El diagnóstico de sospecha y temprano, así como un tratamiento adecuado son fundamentales para reducir la elevada mortalidad asociada a esta complicación (cercana al 90% en algunas series ([Wormuth and Heitmiller 2006](#))).

1.7.3. Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión de la necrosis y del estado general del paciente. Los casos leves con fuga de anastomosis y sin una necrosis extensa se pueden tratar de forma conservadora con *stents* endoscópicos o drenajes ([Liang et al. 2017](#)). En casos seleccionados con áreas pequeñas de isquemia perianastomótica, en pacientes estables sin comorbilidad, ha sido publicada con éxito la reparación de la anastomosis sobre un tubo en T ([Athanasίου et al. 2019](#)). Sin embargo, los casos de necrosis extensa requieren una cirugía para exéresis de la plastia gástrica y la confección de una esofagostomía y yeyunostomía de alimentación.

En una serie publicada sobre 554 pacientes ([Oezcelik et al. 2009](#)), se identificó isquemia de la plastia intraoperatoria (mediante inspección y medición del flujo sanguíneo con doppler) en 37 pacientes y se realizó una esofagogastrostomía y fijación de la plastia al tejido celular subcutáneo con una reconstrucción diferida 90 días después. Esta estrategia advirtió una evolución favorable de la anastomosis en casi todos ellos (94,5%).

1.8. Acondicionamiento de la plastia gástrica

1.8.1. Concepto y base fisiopatológica

A pesar de que la causa de la fuga anastomótica después de la anastomosis esofagogástrica se asume multifactorial, la isquemia que provoca la gastrolisis y sección de diferentes arterias para poder ascender la plastia gástrica al tórax o al cuello, ha sido descrita como uno de los mecanismos principales para el desarrollo de una dehiscencia anastomótica y/o de estenosis ([Reavis 2009](#)).

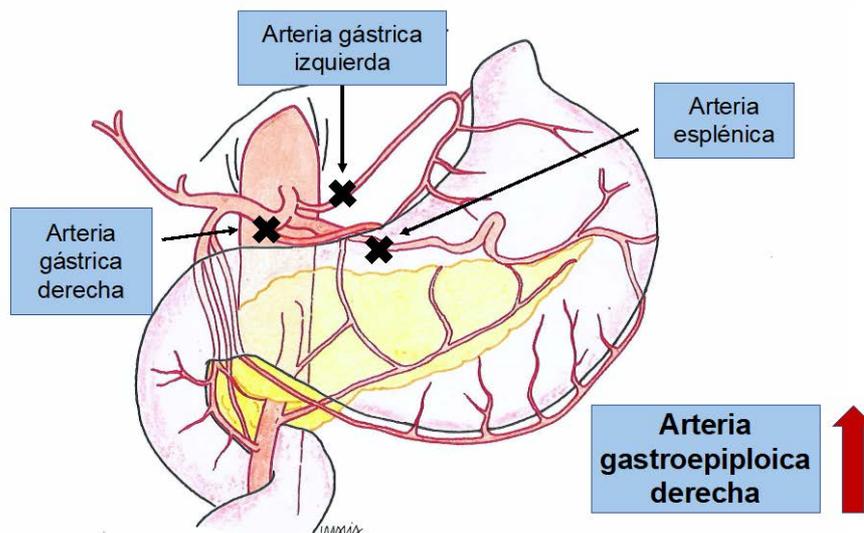
El mayor aporte de flujo sanguíneo en el estómago en condiciones normales se realiza a través de la arteria gástrica izquierda y los vasos cortos del fundus. Estudios anatómicos en los años setenta demostraron que, como norma general, las ramas principales recorren un corto trayecto subseroso para penetrar la capa muscular hacia la submucosa, donde se ramifican y forman un extenso plexo vascular. Diversas anastomosis entre las arterias gástrica derecha e izquierda, gastroepiploica derecha e izquierda, y entre los vasos cortos y arteria gástrica izquierda han sido demostradas en estudios experimentales ([El-Eishi, Ayoub, and Abd-el-Khalek 1973](#)).

Para minimizar los efectos de la isquemia en la plastia gástrica, Akiyama ([S. Akiyama et al. 1996](#)) propuso en los años 90 realizar un acondicionamiento isquémico de la misma con anterioridad a la cirugía. Este procedimiento, basado en el denominado “fenómeno de retraso” (*Delay phenomenon*) ([Dhar and Taylor 1999](#)), consiste en realizar una desvascularización parcial gástrica en el periodo preoperatorio que permitirá

una adaptación a las condiciones isquémicas y una mejora de la microcirculación a nivel de la zona del fundus.

Así, de forma preoperatoria se procede a la embolización percutánea con *microcoils* de las arterias gástrica izquierda, gástrica derecha y esplénica, manteniendo únicamente la arteria gastroepiploica derecha permeable (Figura 1.9).

Figura 1.9. Esquema del acondicionamiento isquémico de la plastia.



En un grupo de 24 pacientes, se estudió la vascularización mediante angiografías, evidenciando que antes de la embolización, la mayor parte de la vascularización de la parte superior del estómago dependía de la arteria coronaria y los vasos cortos y que la arteria gastroepiploica derecha era de diámetro pequeño, con flujo observable hasta la mitad de la curvatura mayor. Inmediatamente después del acondicionamiento, la arteriografía mostraba una ligera dilatación de la gastroepiploica derecha, pero el flujo hacia la parte superior del estómago era mínimo. Tres semanas después del procedimiento, la arteria gastroepiploica derecha se mostraba más dilatada, y el flujo hacia la parte superior del estómago era abundante. Con un medidor de flujo láser, midieron la tasa de reducción del flujo sanguíneo en los pacientes embolizados, y lo compararon con un grupo control de

pacientes no embolizados. La reducción media del flujo sanguíneo al estómago fue del 23% en el grupo con acondicionamiento y del 65% en el grupo control (es decir, los pacientes sometidos al acondicionamiento presentaron una menor reducción del flujo sanguíneo en la plastia). Por tanto, el acondicionamiento se describió como una terapia segura y efectiva con posibilidad de mejorar el flujo de la plastia gástrica y con la expectativa de reducir la frecuencia de la fuga anastomótica en la cirugía esofágica (*Seiji Akiyama et al. 1998*).

Posteriormente, se han publicado múltiples series y estudios con la experiencia del acondicionamiento isquémico, tanto en animales como en pacientes.

Estudios del acondicionamiento en animales

El acondicionamiento isquémico se ha estudiado en animales, mediante laparoscopia o laparotomía, evaluando los cambios en la vascularización e histología en la plastia y zona de la anastomosis (*Alfabet et al. 2003; Jones Beck et al. 2011; Cuenca-Abente et al. 2008; Lamas et al. 2008; Mittermair et al. 2008; Perry et al. 2013; Reavis et al. 2005*). Estos estudios han demostrado alteraciones en el flujo sanguíneo después de confeccionar la plastia gástrica, con una progresiva recuperación de la circulación con el paso de los días. Además, se han publicado beneficios histológicos por la adaptación del tejido a las condiciones de isquemia.

Un estudio (*Bludau et al. 2010*) reporta que 5 días después de la movilización total del estómago, la saturación de oxígeno del fundus alcanza niveles similares a los de antes de la devascularización.

Varios estudios han descrito, mediante flujometría Doppler, una disminución súbita del flujo en el estómago cuando se confecciona la plastia gástrica con una recuperación posterior del mismo (*Jones Beck et al. 2011; Cuenca-Abente et al. 2008; Mittermair et al. 2008; Reavis et al. 2005*). Así se ha evidenciado (*Urschel et al. 1997*) un incremento progresivo en la circulación

del estómago tras su acondicionamiento, alcanzando un 81% de los valores iniciales después de 14 días y una recuperación de los valores normales después de 3 semanas. En estudios histológicos ([Lamas et al. 2008](#); [Perry et al. 2013](#); [Reavis et al. 2005](#); [Pham et al. 2011](#)) también se han descrito beneficios en la cicatrización de la anastomosis observando vasodilatación, angiogénesis e incremento del flujo sanguíneo en el fundus gástrico.

Tras realizar un condicionamiento isquémico mediante ligadura de la arteria gástrica derecha, arteria gástrica izquierda y vasos cortos en roedores, se ha demostrado una buena vascularización del fundus, con un incremento de la vasodilatación y angiogénesis, menor depósito de colágeno en la anastomosis, menor daño isquémico y atrofia muscular ([Reavis et al. 2005](#)). Estos hallazgos se constataron en otro estudio ([Perry et al. 2013](#)), en el que evidenciaron mejor preservación de la *muscularis propria* y menor inflamación y depósito de colágeno tras 30 días de acondicionamiento isquémico.

Una mejora en la microcirculación es otra manifestación importante del posible beneficio del acondicionamiento isquémico del estómago, lo cual ha sido demostrado mediante el empleo ([Mittermair et al. 2008](#)), de microscopia de fluorescencia en roedores.

1.8.2. Aspectos técnicos y opciones

En la literatura se han descrito principalmente dos abordajes para realizar el acondicionamiento isquémico del estómago previamente a una esofagectomía: el abordaje laparoscópico y la embolización por radiología intervencionista.

Acondicionamiento mediante embolización percutánea

Los estudios reportados describen su experiencia desde la descripción del procedimiento por Akiyama ([S. Akiyama et al. 1996](#)). Se trata de un procedimiento que se realiza con anestesia local, siendo el abordaje más común

a través de la arteria femoral derecha. Se realizan angiografías previas al procedimiento para el estudio de la vascularización, y una vez finalizado el mismo para la confirmación de la interrupción de la misma en las arterias seleccionadas. Es un procedimiento factible y seguro, con diferentes resultados sobre su implicación en la disminución de la tasa de fuga anastomótica.

En la mayor parte de los estudios que describen la experiencia con el acondicionamiento isquémico percutáneo mediante embolización (*S. Akiyama et al. 1996; Seiji Akiyama et al. 1998; Isomura et al. 1999; Diana et al. 2011; Farran et al. 2011; Ghelfi et al. 2017; Miró et al. 2018*) se incluye la embolización de las arterias gástrica derecha, izquierda y arteria esplénica, en un tiempo variable previo a la cirugía (desde 5 a 21 días). En algunos casos el procedimiento es incompleto debido a la dificultad de embolizar la arteria gástrica derecha.

En los estudios de Akiyama (*Seiji Akiyama et al. 1998*) e Isomura (*Isomura et al. 1999*), se estudia el efecto de la embolización en el flujo sanguíneo después de la confección de la plastia gástrica, evidenciándose una menor disminución del flujo sanguíneo en el estómago en los casos con acondicionamiento, con diferencias estadísticamente significativas (27,5% vs 68,9% $p < 0,005$).

La serie más larga publicada con acondicionamiento percutáneo (*Miró et al. 2018*) incluye 97 pacientes consecutivos con reconstrucción mediante plastia gástrica y anastomosis a nivel cervical, con una tasa de fuga anastomótica del 7%, resueltas todas ellas de forma conservadora.

Algunos estudios reportan la tasa de dehiscencia de sutura en series de pacientes de forma comparativa con pacientes sin acondicionamiento de la plastia (*Seiji Akiyama et al. 1998; Diana et al. 2011; Ghelfi et al. 2017*). Ghelfi publicó el estudio comparativo con mayor número de pacientes: un estudio retrospectivo con 46 casos con acondicionamiento (3 semanas antes de la cirugía) y 13 controles. Los pacientes con acondicionamiento presentaron una menor tasa de fuga anastomótica (13% vs 46%) ($p = 0,02$) y una menor mortalidad global (2% vs 23%) comparados con los pacientes sin acondicionamiento. Diana y cols. reportan un estudio retrospectivo comparativo con 38 pacientes, 19 de

ellos con acondicionamiento entre el 17^o y 5^o día previo a la cirugía. La tasa de fugas anastomóticas descrita fue del 11% en los casos acondicionados y del 21% en controles, pero sin significación estadística, destacando una mayor tendencia a ser leves en pacientes acondicionados.

Por otro lado, también se han descrito complicaciones asociadas a este procedimiento realizado mediante embolización. Las más frecuentes son el dolor abdominal leve, náuseas, infarto y necrosis esplénica (*Seiji Akiyama et al. 1998; Isomura et al. 1999; Diana et al. 2011; Ghelfi et al. 2017; Miró et al. 2018*). También se ha comunicado en la literatura pancreatitis distal (*Farran et al. 2011*), extravasación arterial e inducción de cambios inflamatorios alrededor de estructuras vasculares (*Seiji Akiyama et al. 1998*). Se describe un caso de hemorragia de la arteria femoral (*Miró et al. 2018*).

En el mismo sentido, se ha descrito dificultades en la cateterización vascular debido a estenosis del tronco celiaco o al pequeño tamaño que tiene la arteria gástrica derecha en ocasiones (*Farran et al. 2011*). En el artículo de Diana (*Diana et al. 2011*) sólo en un caso se embolizó la arteria gástrica derecha, mientras que en el de Ghelfi (*Ghelfi et al. 2017*), describen que en el 17% de los casos no se pudo embolizar dicha arteria aunque no se encontraron diferencias en la tasa de dehiscencia. En la serie de Miró (*Miró et al. 2018*), que incluye 97 pacientes acondicionados, reportan un 17% de fracasos en el intento de embolización de la arteria gástrica derecha.

Acondicionamiento mediante laparoscopia

El procedimiento consiste en la interrupción de parte de la vascularización gástrica mediante un abordaje quirúrgico durante la laparoscopia exploradora realizada para establecer el estadiaje preoperatorio en este tipo de tumores. Fue descrito por primera vez por Nguyen (*Nguyen et al. 2006*), con una serie retrospectiva de nueve casos en los que se realizaba ligadura de la arteria gástrica izquierda y yeyunostomía de alimentación durante una laparoscopia exploradora de estadificación. Desde entonces, múltiples estudios han reportado su experiencia con variaciones en la metodología aplicada para realizar la

técnica, añadiendo en algunos la ligadura de los vasos cortos, (*Perry et al. 2010; Nguyen et al. 2012; Zahedi et al. 2012; Yetasook et al. 2013*), la movilización completa del estómago (*Schröder et al. 2010*) o incluso la preparación completa de la plastia gástrica (*Pham et al. 2017; Nguyen et al. 2006; Perry et al. 2010; Zahedi et al. 2012; Yetasook et al. 2013*). Yetasook describió junto al acondicionamiento, añadir la movilización de la unión esofagogástrica y una disección mediastínica de 4 cm y de los ganglios del tronco celiaco para la estadificación. Destaca en su estudio que se produjo una demarcación isquémica (por cambios necróticos en el fundus) en el 17% de sus pacientes, que conllevó una modificación de la localización de la línea de grapas para la confección de la plastia.

Los resultados en los diferentes estudios respecto a la tasa de fuga anastomótica son dispares, aunque la mayoría de las estadísticas refieren una tendencia a la disminución de la fuga anastomótica sin alcanzar resultados estadísticamente significativos. El trabajo que contiene mayor número de casos es un estudio clínico aleatorizado (*Schröder et al. 2010*) con 238 pacientes con acondicionamiento mediante laparoscopia, en el que se liga la arteria gástrica izquierda 4-5 días antes de la cirugía (Ivor-Lewis) sin obtener diferencias significativas en la incidencia de fuga anastomótica entre acondicionados y no acondicionados.

Otro estudio retrospectivo (*Nguyen et al. 2012*) y comparativo incluye 152 pacientes sometidos a esofagectomía mínimamente invasiva, 81 de ellos con acondicionamiento de la plastia una media de 6 días antes de la cirugía, con ligadura de la arteria gástrica izquierda y los vasos cortos, reportando una tasa de fuga 11,1%, frente al 8,5% en pacientes sin acondicionamiento, con resultados no estadísticamente significativos. Otra serie presenta 131 pacientes (67 de ellos con acondicionamiento dos semanas antes de la cirugía) (*Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012*) con una tasa de fugas en el grupo de acondicionamiento del 13,4%, frente al 18,8% del grupo sin acondicionamiento. En estos estudios se evalúa la gravedad de la fuga anastomótica, reportando la mayoría de ellos una menor severidad, con menores necesidades de reintervención, mayor tasa de éxito en la curación mediante el empleo de *stents*

endoscópicos y menor tasa de estenosis y tasa global de complicaciones en el grupo de pacientes sometidos al acondicionamiento (*Schröder et al. 2010; Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012; Hölscher et al. 2007; Siegal et al. 2018*).

El acondicionamiento isquémico laparoscópico es un procedimiento demandante que requiere experiencia en cirugía esofagogástrica y mínimamente invasiva. Se han descrito inconvenientes, como un posterior incremento de la dificultad para la disección y realización de la linfadenectomía debido a las adherencias (*Berrisford et al. 2009; Varela et al. 2008*), o complicaciones como una posible aparición de una hernia hiatal incarcerada, episodio de arritmia o infección de herida (*Nguyen et al. 2012*). Además, el procedimiento supone una cirugía mayor, se asocia con gastos adicionales y una anestesia general (quirófano, endograpadoras, intubación orotraqueal, ...).

Existe controversia en el tiempo que debe transcurrir entre el procedimiento del acondicionamiento y la cirugía de la esofagectomía y anastomosis. Los datos que se obtienen de los estudios experimentales sugieren que el efecto del acondicionamiento se incrementa con el tiempo y que es necesario un intervalo mínimo de dos semanas para que la técnica sea efectiva. Esto se refleja en un estudio (*Veeramootoo et al. 2010*), en el que se comparan los resultados de 3 grupos de pacientes: 35 acondicionados 2 semanas antes de la cirugía, 5 pacientes acondicionados 5 días antes de la cirugía y 55 no acondicionados. En el primer grupo, la incidencia de isquemia de la plastia fue del 5,7%, frente al 100% en los pacientes del segundo grupo y el 20% de los pacientes no acondicionados. En otro estudio (*Schröder et al. 2010*), no hubo diferencias significativas en la tasa de fuga de anastomosis entre pacientes con acondicionamiento 5 días antes y pacientes sin acondicionamiento. En cambio, el estudio de Ghelfi (*Ghelfi et al. 2017*) sí describe diferencias en la tasa de dehiscencia entre pacientes con acondicionamiento 3 semanas antes y pacientes en los que no se realiza el acondicionamiento de la plastia.

1.8.3. Resultados publicados y evidencia

Hasta la actualidad existen publicados en la literatura, tres metaanálisis que estudian los resultados obtenidos con el acondicionamiento de la plastia gástrica.

En una revisión sistemática y metanálisis, Markar y cols. ([S. R. Markar et al. 2013](#)) estudiaron factores que son conocidos por afectar a la integridad anastomótica. Para el análisis del acondicionamiento de la plastia gástrica, incluyeron 12 estudios ([S. Akiyama et al. 1996](#); [Seiji Akiyama et al. 1998](#); [Isomura et al. 1999](#); [Pham et al. 2011](#); [Berrisford et al. 2009](#); [Diana et al. 2011](#); [Farran et al. 2011](#); [Nguyen et al. 2012](#); [Veeramootoo et al. 2010](#); [Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012](#); [Zahedi et al. 2012](#)) con 1215 pacientes, y no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de la fuga anastomótica (*pooled odds ratio* = 0,73; 95% CI 0,5-1,06; $p=0,1$), ni tampoco al comparar por separado el acondicionamiento percutáneo y laparoscópico con los grupos controles (embolización: *pooled odds ratio* = 0,42; 95% CI 0,14-1,25; $p=0,12$; ligadura laparoscópica: *pooled odds ratio*=0,78; 95% CI 0,52-1,17; $p=0,23$).

Otro metaanálisis ([Heger et al. 2017](#)) que incluyó 11 trabajos (8 estudios clínicos controlados prospectivos y 3 retrospectivos) ([S. Akiyama et al. 1996](#); [Seiji Akiyama et al. 1998](#); [Isomura et al. 1999](#); [Veeramootoo et al. 2010](#); [Berrisford et al. 2009](#); [Perry et al. 2010](#); [Diana et al. 2011](#); [Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012](#); [Schröder et al. 2010](#); [Pham et al. 2011](#); [Nguyen et al. 2012](#)) con 595 pacientes con acondicionamiento de la plastia y 557 controles, tampoco demostró reducción significativa de la fuga anastomótica después del acondicionamiento gástrico (OR 0,76; 95%-CI 0,51 a 1,13; $p=0,18$; $I^2=0\%$). Tampoco el subanálisis por abordaje (ligadura quirúrgica vs embolización) logró demostrar diferencias significativas en la reducción de la incidencia de esta complicación (embolización: OR 0,49; 95%-CI 0,15 a 1,61; $p=0,24$; $I^2=0\%$; ligadura: OR 0,8; 95%-CI 0,53 a 1,22; $p=0,31$;

$I^2=0\%$). No se encontraron diferencias en cuanto a complicaciones mayores y mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos, aunque sí una menor tasa de reintervenciones en pacientes con acondicionamiento, junto con una tendencia a padecer fugas menos graves (OR 0,20; 95%-CI 0,08 a 0,53; $p=0,001$; $I^2=14\%$). Este metaanálisis también incluye el estudio de las estenosis tras acondicionamiento de la plastia gástrica, sin mostrar diferencias entre ambos grupos en un total de 264 pacientes estudiados (OR 1,10; 95%-CI 0,58 a 2,10; $p=0,76$; $I^2=0\%$).

El último metaanálisis sobre el acondicionamiento de la plastia ([Sivesh K. Kamarajah, Boyle, et al. 2020](#)) incluye un total de 19 estudios ([Bludau et al. 2010](#); [Köhler et al. 2019](#); [Prudius et al. 2018](#); [Veeramootoo et al. 2010](#); [Seiji Akiyama et al. 1998](#); [Berrisford et al. 2009](#); [Diana et al. 2011](#); [Farran et al. 2011](#); [Ghelfi et al. 2017](#); [Hölscher et al. 2007](#); [Isomura et al. 1999](#); [Nguyen et al. 2012](#); [Pham et al. 2017](#); [Prochazka et al. 2018](#); [Schröder et al. 2010](#); [Siegal et al. 2018](#); [Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012](#); [Yetasook et al. 2013](#); [Veeramootoo, Shore, and Wajed 2012](#)) y estudia los resultados en relación a las fugas anastomóticas en 11 estudios, de los cuales en 7 se realiza el acondicionamiento mediante ligadura y 3 mediante embolización percutánea. No encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al acondicionamiento (OR: 0,8, $p=0,3$), pero en los pacientes con acondicionamiento mediante embolización percutánea, la tasa de fuga anastomótica es menor (OR: 0,25, $p=0,005$).

La necrosis de la plastia se reportó en 4 estudios, todos ellos mediante acondicionamiento laparoscópico, reflejando el análisis una menor tasa de necrosis en pacientes acondicionados (OR:0,30, $p=0,013$).

La estenosis de la anastomosis se reportó en 5 trabajos, 3 con acondicionamiento laparoscópico y 2 mediante embolización, sin evidenciar diferencias entre pacientes con y sin acondicionamiento (OR:0,75, $p=0,5$).

2. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Una de las complicaciones más temidas en el postoperatorio de la cirugía del cáncer de esófago es la dehiscencia anastomótica, dada la importante morbilidad y mortalidad que comporta. Es por ello por lo que se considera fundamental la identificación de los posibles factores de riesgo asociados a esta importante complicación para poder corregirlos y así intentar disminuir su incidencia, con el objetivo de mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de estos pacientes.

Uno de los factores más estudiados a este respecto es la influencia de la vascularización de la plastia gástrica sobre la cicatrización de la anastomosis esofagogástrica. Así, el acondicionamiento prequirúrgico de dicha plastia se ha empleado con el propósito de mejorar su vascularización y la de la zona anastomótica, habiéndose publicado resultados dispares en la literatura en relación con su influencia sobre la incidencia de la fuga o dehiscencia anastomótica, estenosis de la anastomosis o necrosis de la plastia gástrica.

2.2. Hipótesis

Múltiples factores pueden influir en la incidencia de la fuga anastomótica esofagogástrica en la cirugía del cáncer de esófago, encontrándose entre ellos la vascularización de la plastia gástrica. Así, el acondicionamiento de la plastia gástrica mediante la embolización preoperatoria de las arterias gástrica izquierda y esplénica se ha propuesto como un procedimiento que puede mejorar la cicatrización y calidad de la anastomosis esofagogástrica, al mejorar la vascularización de la parte más craneal de la plastia.

En base a ello, se plantea como **hipótesis de este estudio** que el **acondicionamiento de la plastia gástrica pueda producir una disminución de la incidencia, gravedad e impacto sobre el paciente de las complicaciones de la anastomosis esofagogástrica tras una resección esofágica en pacientes con cáncer de esófago.**

Además, en los pacientes que sufran una dehiscencia de anastomosis, el acondicionamiento previo de la plastia favorecería una mayor tasa de resolución del problema con medidas conservadoras y menos invasivas, disminuyendo la morbimortalidad asociada a este tipo de complicación.

2.3. Objetivos

En base a lo expuesto con anterioridad, se plantean los siguientes objetivos del estudio:

Objetivo principal

- Evaluar la influencia del acondicionamiento gástrico en la incidencia y gravedad de las complicaciones de la anastomosis esofagogástrica tras una esofagectomía.

Objetivos secundarios

- Evaluar los posibles factores de riesgo asociados a la fuga de la anastomosis esofagogástrica en la cirugía del cáncer de esófago.
- Evaluar las posibles complicaciones inmediatas asociadas al procedimiento de acondicionamiento de la plastia gástrica realizado por vía percutánea.
- Evaluar la diferencia en complicaciones postoperatorias, mortalidad de la cirugía y supervivencia global entre los pacientes sometidos a acondicionamiento y los no acondicionados.
- Analizar los factores que puedan influir en la supervivencia global de la serie.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico retrospectivo, con recogida de datos prospectiva de pacientes intervenidos de cáncer de esófago en la unidad de cirugía esófago-gástrica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2004 y el 2019.

Se han incluido 188 pacientes operados consecutivamente en los que se ha realizado una anastomosis esofagogástrica.

Los pacientes se dividen en dos grupos, incluyendo en el primero (Grupo A) a los que se les realizó el acondicionamiento de la plastia gástrica antes de la intervención, y en un segundo grupo a los que no se realizó este procedimiento (Grupo B).

El estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica y de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria – Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

3.2. Selección de pacientes

Criterios de inclusión

Se han incluido todos los pacientes diagnosticados de neoplasia de esófago e intervenidos de forma electiva mediante esofagectomía y reconstrucción del tránsito con plastia gástrica y anastomosis esofagogástrica.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de esófago intervenidos quirúrgicamente de urgencias por algún tipo de complicación
- Pacientes intervenidos en los que no se realizó una anastomosis primaria durante la primera cirugía
- Pacientes en los que se realizó acondicionamiento de la plastia mediante un abordaje abierto durante otra intervención quirúrgica

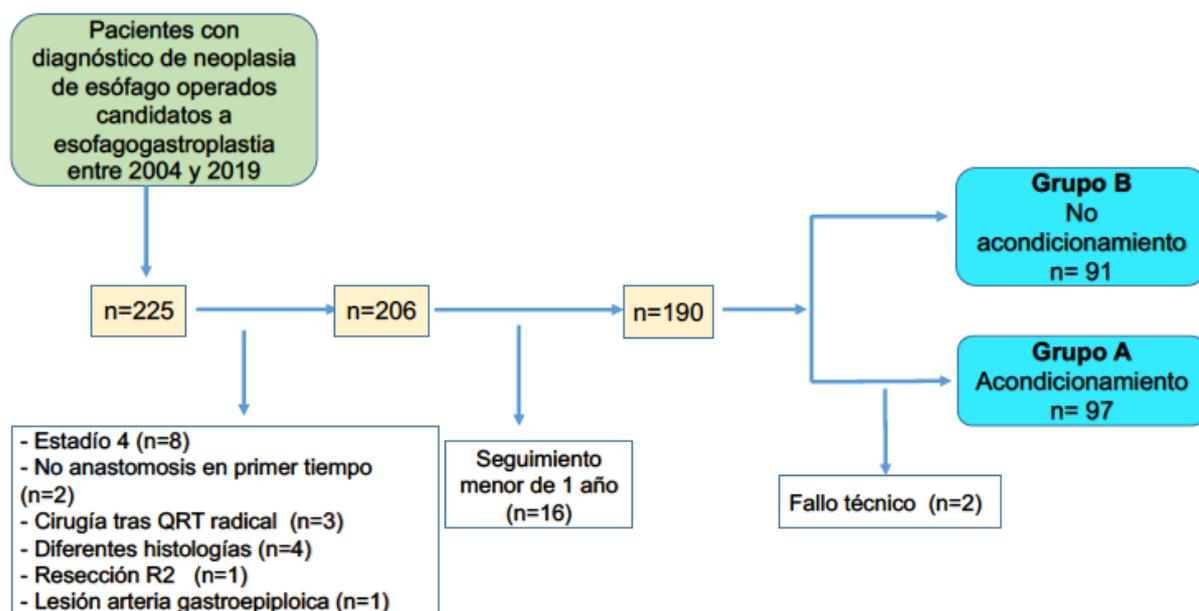
- Pacientes con neoplasia de esófago en estadio IV
- Pacientes sometidos a una esofagectomía de rescate tras tratamiento quimiorradioterápico radical (*salvage esophagectomy*)
- Pacientes con seguimiento menor a un año desde la intervención
- Pacientes con tumores de histología diferente al adenocarcinoma o carcinoma escamoso
- En el grupo A se excluyeron aquellos pacientes en los que no se obtuvo éxito técnico para embolizar ninguna de las arterias objetivo
- Resecciones R2
- Lesión de la arteria gastroepiploica intraoperatoria

3.3. Recogida de datos

Los datos se recogieron de forma prospectiva y se incluyeron en una base de datos diseñada para el estudio. El seguimiento se realizó hasta la fecha de la muerte, pérdida de seguimiento (mínimo periodo de seguimiento de 1 año) o hasta la fecha de finalización del periodo de recogida de datos (diciembre 2020).

3.4. Flujograma de la inclusión de los casos

La siguiente figura 3.1 representa el proceso de inclusión de los casos para el estudio, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

Figura 3.1. Flujo de la inclusión de casos para el estudio.

3.5. Protocolo de actuación

3.5.1. Estudio oncológico y preoperatorio

El estudio multidisciplinar de los pacientes con cáncer de esófago incluyó las siguientes evaluaciones:

- Evaluación por oncólogo médico
- Evaluación por oncólogo radioterapeuta en caso necesario
- Evaluación por cirujano especialista
- Evaluación por endocrinología y nutrición. Serán candidatos a colocación de yeyunostomía de alimentación los pacientes con afagia y riesgo de desnutrición elevado
- Evaluación por fisioterapia y rehabilitación
- Evaluación por anestesista especializado en el manejo de pacientes sometidos a cirugía esofagogástrica

Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea: Hemograma, hemostasia, y bioquímica básica con marcadores tumorales (CEA: Antígeno Carcinoembrionario y Ca 19.9: Antígeno carbohidrato 19.9) y parámetros nutricionales
- Tránsito esofagogastroduodenal
- Endoscopia digestiva alta (con toma de biopsias, medida exacta de la localización del tumor y su extensión proximal y distalmente, así como una evaluación macroscópica del estómago). Los tumores son clasificados por su localización en tercio superior, medio, inferior o de la unión esófago-gástrica) según la distancia desde la arcada dentaria hasta su borde más craneal en la endoscopia
- TC cérvico-toraco-abdomino-pélvico con contraste intravenoso
- Rectocolonoscopia (en caso de pacientes que pueden ser candidatos a esofagogastrectomía total)
- En tumores de tercio medio con sospecha de infiltración traqueobronquial se realiza broncoscopia
- Ultrasonografía endoscópica (USE)
- Pruebas funcionales respiratorias (PFR)
- Laparoscopia de estadificación en casos seleccionados (T4 de tercio inferior o de la unión gastroesofágica) con sospecha de carcinomatosis peritoneal en pruebas de imagen
- Valoración preanestésica y valoración del riesgo quirúrgico mediante la escala ASA (*American Society of Anesthesiologists*).
- El estadio clínico se determina mediante la evaluación y resultado de las pruebas complementarias y en base a la 7ª clasificación TNM de la *International Union Against Cancer (UICC)*. ([Rice y cols. 2010](#)).

La preparación preoperatoria consistió en la administración de:

- Profilaxis antibiótica (amoxicilina-ácido clavulánico 2g/iv o piperacilina-tazobactam 4 g/iv) 30 minutos antes de la cirugía.
- Profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular subcutánea, a las 20:00 h del día previo a la intervención con Enoxaparina

sódica (Clexane ® sol. Iny. 40 mg/0,4 ml) o Bemiparina sódica (Hibor ® sol. iny. 3500 UI/0.2 ml).

- Preparación colónica anterógrada por vía oral: CitraFleet Polvo para solución oral® (Picosulfato sódico, óxido de magnesio ligero, ácido cítrico).

3.5.2. Acondicionamiento prequirúrgico de la plastia gástrica

A partir del año 2014, en los pacientes con neoplasia de esófago candidatos a una reconstrucción del tránsito con plastia gástrica (con anastomosis a nivel cervical o torácica) se indicó de forma sistemática el acondicionamiento isquémico prequirúrgico mediante embolización percutánea por radiología intervencionista.

El único criterio de exclusión para la realización de la técnica fue la ausencia de consentimiento por parte de los pacientes para llevarla a cabo.

El procedimiento se basa en la técnica de Akiyama ([S. Akiyama et al. 1996](#)) intentando la embolización de forma selectiva la arteria gástrica derecha (AGD), la gástrica izquierda (AGI) y la esplénica (AE).

Protocolo preembolización

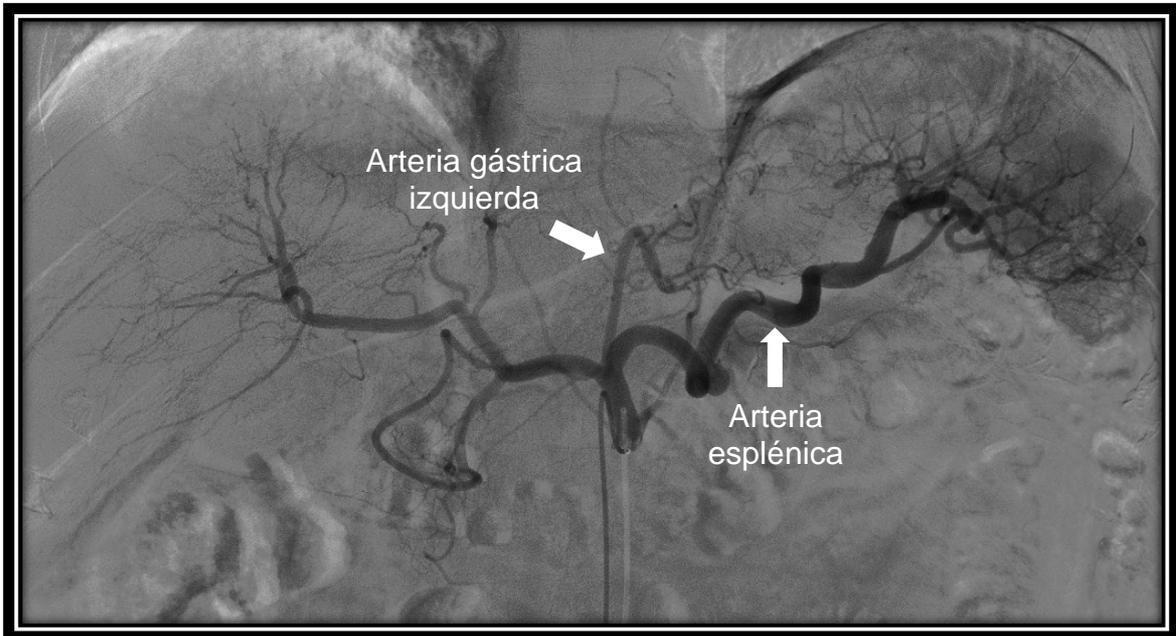
El paciente es hospitalizado el mismo día de la intervención, el ayuno debe ser completo y se le administran 5 mg de diazepam vía oral (NORMON S.A) la noche previa. El día del procedimiento se le inicia medicación intravenosa (iv) con suero glucosado al 5% 1000 ml en perfusión continua por 24 horas (Laboratorio Grifols S.A) y profilaxis antibiótica con 1 gr de ceftriaxona intravenosa (Fresenius Kabi S.A) y protección gástrica con 40 mg de pantoprazol intravenoso (G.E.S).

Técnica del acondicionamiento de la plastia gástrica

Durante el procedimiento bajo sedación superficial, se administra anestesia local para realizar un abordaje femoral derecho con catéter introductor de 5 Fr (Terumo Europe N.V, Leuven, Bélgica), a través del cual se introduce un catéter cobra (Terumo Europe N.V) o Simmons 2 (Terumo Europe N.V) sobre una guía hidrofílica 0.035 (Terumo Europe N.V) hasta el tronco celiaco y arteria mesentérica superior, donde se realizan series angiográficas con contraste intravenoso (Iomeron® 300, Bracco Imaging S.P.A, Milan, Italia) utilizando un inyector a velocidad de 4 ml/s durante 4 s, para la valoración anatómica de las arterias hepática común, esplénica, gástrica izquierda y derecha, así como las diferentes ramas pancreatoduodenales (Figura 3.2).

Tras identificar la arteria esplénica, gástrica izquierda y derecha, se procede a la embolización de dichos vasos. En la arteria esplénica la localización ideal para proceder a la embolización es la porción proximal del tronco principal, mientras que en la arteria gástrica izquierda debe realizarse inmediatamente a su salida del tronco celiaco. Las ramas accesorias de la gástrica izquierda son frecuentes, sobre todo la arteria hepática izquierda, que debe ser respetada y embolizada por encima de la salida de ésta. Por último, la embolización de la arteria gástrica derecha que, tras embolizar la arteria esplénica y la gástrica izquierda, debería recibir más flujo, resulta en algunos casos difícil de realizar.

Figura 3.2. Arteriografía del tronco celíaco para valoración anatómica arterial.



Para realizar la embolización se utilizan habitualmente coils Interlock (Boston Scientific, Voisins-le-Bretonneux, France), hidrocoils Azur® (Terumo Europe N.V, Leuven, Belgica), coils Nester (Cook, Limerick, Irlanda), coils Axiom (Covidien, Dublin, Irlanda), coils Target® (Stryker, Amsterdam, Holanda) o Amplatz (St Judel Medical, Madrid, España).

Una vez completada la embolización, se realiza otra una serie angiográfica para confirmar la oclusión de los vasos embolizados (Figura 3.3) y la preservación de otras ramas viscerales como la arteria gastroduodenal y pancreática magna.

Para finalizar, se realiza el cierre vascular femoral por medio de Exoseal 5Fr (Cordis®, Baar, Suiza).

Figura 3.3. Arteriografía post-embolización. Se puede observar el material empleado (coils) en las arterias gástrica izquierda y esplénica.



Protocolo postembolización

Una vez terminado el procedimiento, el paciente es trasladado a planta de hospitalización para control postoperatorio, administrándosele Ondansetron (NORMON S.A) 4 mg cada 8 horas, paracetamol (B. Braun) 1 gr cada 8 horas y Enantyum® (Laboratorio Menarini S.A) 50 mg cada 8 horas, alternados y 10 mg de morfina (B. Braun) a demanda si padece dolor.

El paciente queda en observación durante 24 horas para el control de posibles complicaciones, permaneciendo en reposo durante las primeras 6 horas e iniciando la tolerancia oral al día siguiente cuando es dado de alta hospitalaria si el curso es favorable.

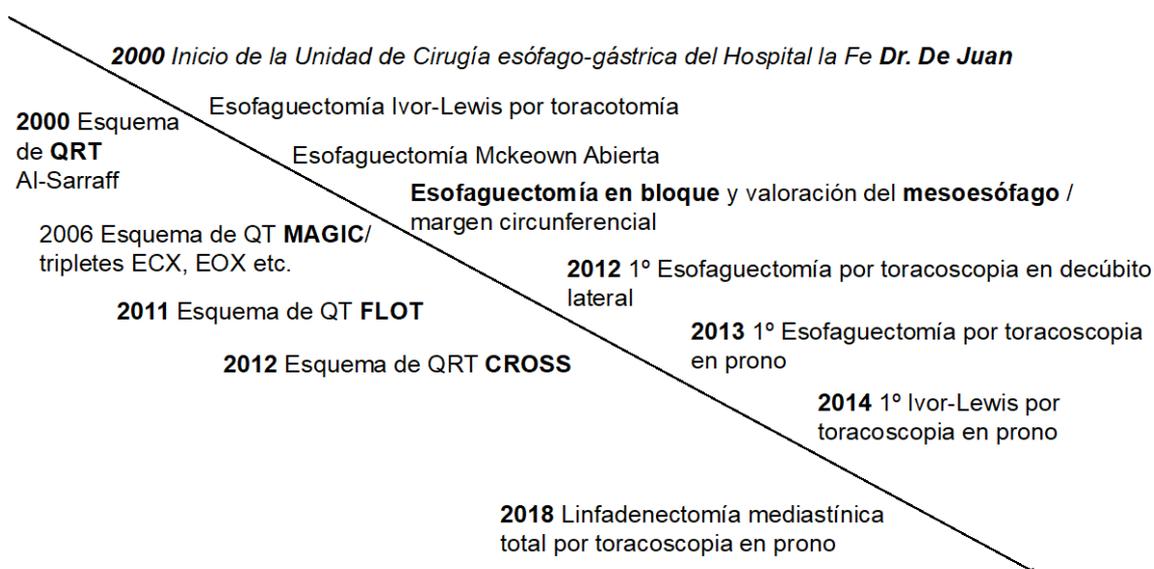
3.5.3. Manejo terapéutico

El manejo y estrategia terapéutica se decidió en cada caso particular en el comité multidisciplinar de tumores esofagogástricos.

Dado que el periodo de estudio es amplio, deben destacarse los siguientes cambios en el protocolo de manejo de estos pacientes (Figura 3.4):

- Indicaciones de quimio y radioterapia en adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas, en base a las evidencias científicas de cada momento (*Al-Sarraf y cols. 1997, Cunningham y cols. 2006, Van-Hagen y cols. 2012, Shapiro y cols. 2015, Al-batran y cols. 2016*).
- Introducción de la cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia y toracoscopia) desde 2014.
- Introducción del acondicionamiento de la plastia gástrica preoperatoria desde 2012.

Figura 3.4. Cronograma de la evolución terapéutica de la serie



Tratamiento perioperatorio

Recibieron tratamiento neoadyuvante los casos de cáncer de la unión gastroesofágica y del esófago inferior o medio potencialmente resecables (habitualmente tumores T1b-T4a) y/o con sospecha de ganglios afectos. Principalmente, se aplicó tratamiento con quimioterapia perioperatoria en el caso de los adenocarcinomas, o combinado con quimiorradioterapia en los carcinomas de células escamosas, a criterio del grupo de oncología según las evidencias bibliográficas de cada periodo.

El tratamiento con quimioterapia incluyó esquemas combinados de platinos y fluoropirimidinas o combinaciones de platinos con taxanos. En los últimos diez años, en pacientes con buen estado general, la tendencia ha sido administrar tripletes basados en platinos, fluoropirimidinas y antraciclinas. En alguna ocasión, dentro de un ensayo clínico, se añadió al tratamiento la terapia con anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab para los pacientes con tumores con amplificación positiva para Her-2.

Los esquemas de quimioterapia utilizados se reúnen en las tablas 3.1 a 3.3.

La quimiorradioterapia preoperatoria (Tabla 3.1) fue de elección en esófago medio y distal, y la opción principal para carcinomas escamosos y algunos adenocarcinomas de esófago medio.

Tabla 3.1. Esquemas de quimiorradioterapia preoperatoria.

Esquema AL SARRAF	3 ciclos cada 21 días Cisplatino 75 mg/m ² iv día 1. 5FU 1000 mg/m ² /d en infusión durante 96 h días 1-4. Radioterapia 50,4 Gy, durante 5 semanas.
Esquema FOLFOX	1 ciclo cada 14 días Oxaliplatino 85 mg/m ² iv. D1 en 2 h y Leucovorin: 200 mg/m ² D1 en 2 h 5-FU 400 mg/m ² iv en bolo (10 minutos) D1 5-FU dosis total 2400 mg/m ² en infusión continua 48 horas Radioterapia a 50,4 Gy/50 Gy
Esquema CROSS	Carboplatino: AUC 2 iv semanal 5 semanas Paclitaxel: 50 mg/m ² iv semanal 5 semanas Radioterapia: 41,4 Gy

El tratamiento perioperatorio fue de elección en adenocarcinomas de esófago distal o UEG (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Esquemas de quimioterapia perioperatoria.

Esquema (Magic)	ECF	3 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo cada 21 días. Epirubicina 50 mg/m ² iv día 1. CDDP 60 mg/m ² iv día 1. 5FU 200 mg/m ² infusión continua, días 1-21
Esquema EOX		EOX 3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorio: 1 ciclo c/21 d Epirubicina 50 mg/m ² iv día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² iv día 1 Capecitabina 625 mg/m ² /12 h vía oral, días 1-21
Esquema FLOT		FLOT 4 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/14d Docetaxel 50 mg/m ² iv día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² iv día 1 Leucovorin 200 mg/m ² iv día 1 5FU 2600 mg/m ² /24 h infusión continua.
Esquema XELOX		XELOX 3 ciclos pre y 3 ciclos postoperatorio: 1 ciclo c/21 d Oxaliplatino 130 mg/m ² i.v. día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² /12 h vía oral, días 1-14
Esquema EOF		EOF 3 ciclos pre y postoperatorio: 1 ciclo c/21d Epirubicina 50mg/m ² iv día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² iv día 1 5FU 200 mg/m ² infusión continua, días 1-21

Tabla 3.3. Esquemas de tratamiento para enfermedad avanzada.

DCF		Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Cisplatino 75 mg/m ² día 1 5Fluorouracilo 750 mg/m ² día 1 – 5 Cada 3 semanas
Carboplatino + Paclitaxel		Carboplatino AUC5 D1 iv + Paclitaxel 175 mg/m ² iv cada 21 días
DCX		Esquema terapéutico cada 21 días. Docetaxel: 75 mg/m ² en bolus intravenoso día 1 Cisplatino: 60 mg/m ² en infusión intravenosa día 1. Capecitabina: 625 mg/m ² , cada 12 h, continuo, vía oral.

La valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante se realizó mediante TC cérico-torácico-abdomino-pélvico con contraste intravenoso, estableciéndose 4 grados: progresión de enfermedad (se observan metástasis a distancia o aumento enfermedad locorregional), enfermedad estable (sin

cambios respecto a estudio previo a neoadyuvancia), respuesta parcial (mejoría radiológica, pero se continúa observando tumor) y respuesta completa (ausencia radiológica de tumor).

La cirugía se programó habitualmente entre 4 y 6 semanas después de la finalización del tratamiento neoadyuvante en caso de quimioterapia y entre 6 y 8 semanas en caso de quimiorradioterapia.

Tratamiento quirúrgico

Fueron candidatos a cirugía después del tratamiento neoadyuvante aquellos pacientes con respuesta parcial, completa o enfermedad estable, excluyéndose a aquellos pacientes con enfermedad irresecable o metastásica.

Fueron candidatos a cirugía electiva inicial, según el protocolo del Comité de tumores esofagogástricos, aquellos pacientes con estadificación T1-T2N0M0 de tercio medio, inferior o de la unión EG.

Desde el 2014 todos los pacientes han sido candidatos para esofagectomía mínimamente invasiva, bien mediante toracoscopia en prono (con toracotomía de asistencia) (Figura 3.5) y/o laparoscopia abdominal, para las técnicas de Ivor-Lewis y McKeown.

Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron las siguientes:

- Esofagectomía por vía transhiatal con anastomosis cervical (técnica de Orringer ([Orringer y cols. 1978](#))): Esta técnica se realizó hasta el 2010 en pacientes muy seleccionados por su morbilidad respiratoria. Hoy en día esta técnica está en desuso dados los buenos resultados que aporta la toracoscopia en prono.
- Esofagectomía con acceso combinado por vía abdominal y torácica derecha con anastomosis intratorácica (Técnica de Ivor-Lewis) ([Lewis 1946](#)):
 - o Ivor-Lewis abordaje tradicional (2004-2014).

- Ivor-Lewis mínimamente invasivo (2014-2020)
- Esofagectomía por una triple vía (abdominal, torácica derecha y cervical izquierda) con anastomosis cervical (Técnica de McKeown) (McKeown 1976):
 - McKeown abordaje tradicional (2004-2014)
 - McKeown mínimamente invasivo (2013-2020)

Figura 3.5. Colocación del paciente para toracoscopia en prono y posición de los trócares.



Desde el año 2018 se realizó linfadenectomía de las cadenas recurrentes derecha e izquierda (grupos 106 derecho e izquierdo) con identificación de ambos nervios, y liberación completa del esófago desde el cardias hasta nivel cervical.

Periodo postoperatorio

En el postoperatorio inmediato el paciente ingresó en la Unidad de Reanimación para vigilancia intensiva, y fue dado de alta a la sala de hospitalización en 24-48 horas si la evolución es favorable.

Se realizó un inicio precoz de la nutrición enteral en caso de colocación de yeyunostomía de alimentación, y se administró nutrición parenteral total en

los casos no portadores de una yeyunostomía. Durante el ingreso el paciente fue evaluado por el servicio de Endocrinología y Nutrición.

Habitualmente se realizó un tránsito esofagogastroduodenal con Gastrografín® (contraste radiológico hidrosoluble) al cuarto día postoperatorio, para evaluar el estado de la anastomosis (estenosis, fugas anastomóticas), vaciado de la plastia y buen paso a duodeno y primeras asas yeyunales del contraste. En caso de que en el tránsito se no encontraran alteraciones, se inició una dieta líquida y posteriormente dieta triturada durante las primeras 2-3 semanas del postoperatorio.

En caso de postoperatorio tórpido con sospecha de fuga anastomótica, la prueba de imagen de elección para su diagnóstico fue la TC toraco-abdomino-pélvico con contraste oral e intravenoso.

Se recogieron las complicaciones del curso postoperatorio de los pacientes según la gradación de severidad propuesta según la clasificación de Dindo-Clavien (*Dindo, Demartines, and Clavien 2004*).

3.5.4. Anatomía patológica

El estudio anatomopatológico de la pieza se realizó en base a la estadificación del pTNM de la 7ª edición de *International Union Against Cancer* (UICC) (*Rice, Blackstone, and Rusch 2010*). Se estableció el siguiente protocolo de descripción de las piezas quirúrgicas (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Protocolo de estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas.

Órgano/pieza: esófago/esófago y estómago.

Intervención: Esofagectomía total/subtotal.

Localización del tumor: tercio superior/medio/inferior/unión esofagogástrica.

Relación tumor-unión gastroesofágica: centro del tumor en _____. *Distancia entre centro tumoral y unión gastroesofágica (cm).

Multicentricidad: sí/no.

Tamaño tumoral (tumor principal) (cm).

Tipo histológico: adenocarcinoma/epidermoide.

Grado histológico: Bien/moderadamente/pobremente diferenciado/indiferenciado.

Infiltración microscópica

Invasión de estructuras adyacentes (especificar).

Bordes de resección:

- Proximal: afecto/no afecto.
- Distal: afecto/no afecto.
- Circunferencial (adventicial)

Tratamiento neoadyuvante: Sí/No.

Grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante: Score de Ryan

- Score 0: respuesta patológica completa (no células viables)
- Score 1: respuesta patológica casi completa (células aisladas o pequeños grupos de células tumorales).
- Score 2: respuesta parcial (regresión tumoral evidente, pero más células tumorales que células aisladas o pequeños grupos de células).
- Score 3: pobre o no respuesta (cáncer residual extenso, sin evidencia de regresión tumoral).

Invasión linfática/vascular: presente/ausente/no evaluable.

Invasión perineural: presente/ausente/no evaluable.

Estadio (yp/pTNM)

Otras lesiones.

Estudio inmunohistoquímico.

Estudio de los bordes de resección proximal, distal y radial (circunferencial):

- R0 (bordes libres)
- R1 (afectación microscópica de bordes)
- R2 (enfermedad residual macroscópica).

3.5.5. Seguimiento

El seguimiento se realizó de forma conjunta entre oncología y cirugía, e incluyó anamnesis y análisis de sangre con marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9) cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses a partir de los dos años. Se realizó una TC cada 6 meses durante los dos primeros años y posteriormente con periodicidad anual, o ante la aparición de signos o síntomas sospechosos de recidiva.

Se consideró recidiva local aquella que se produce en la anastomosis, a nivel del lecho tumoral o a nivel ganglionar locoregional o en el área de drenaje linfático, y metástasis a distancia a aquellas producidas por vía sanguínea.

3.6. Variables del estudio

De los múltiples potenciales factores que pueden influir en el desarrollo de complicaciones de la anastomosis tras una esofagectomía, se eligieron aquellos que, tras una revisión bibliográfica actualizada, han mostrado cierta implicación en dicho resultado.

A partir de una amplia base de datos creada con el programa informático SPSS® versión 20.0 para Mac, se recopilaron prospectivamente las variables que se analizan en el estudio descriptivo y con las que se elaboró posteriormente el modelo multivariable.

La variable resultado que representa el objetivo principal del estudio es la presencia de alguna complicación a nivel de la anastomosis (necrosis, estenosis y fuga de anastomosis).

A continuación, se describen las variables incluidas para llevar a cabo el estudio analítico:

Variables demográficas

- **Edad del paciente** en el momento de la cirugía, medida en años cumplidos.
- **IMC del paciente:** cociente del peso expresado en Kilogramos (Kg) y el cuadrado de la talla, expresada en metros (m), y medido, por tanto, en Kg/m².
- **ASA (American Society of Anaesthesiologists score):** medido en cuatro grados (1, 2, 3, 4).

ASA I Paciente normal sano

ASA II Paciente con enfermedad sistémica leve (ejemplos: fumador actual, bebedor social, obesidad (IMC 30-40), DM bien controlada)

ASA III Paciente con enfermedad sistémica severa. Limitaciones funcionales sustanciales (ejemplos: DM mal controlada, EPOC, obesidad mórbida: IMC >40, cardiopatía isquémica)

ASA IV Paciente con enfermedad sistémica severa que es una amenaza constante para la vida (ejemplos: disfunción valvular severa, reducción severa de la fracción de eyección, sepsis)

- **Consumo de alcohol:** historia de consumo habitual de alcohol
- **Hábito tabáquico:** historia de consumo habitual de tabaco (en el presente o exfumador)
- **Diabetes mellitus**
- **Insuficiencia renal crónica** (valor de creatinina >1,2)
- **Hipertensión arterial crónica** (HTA)
- **Cardiopatía isquémica**
- **Antecedente ulceroso del paciente**
- **Esófago de Barrett**
- **Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): 1, 2 o 3 factores, incluyendo HTA, DM, tabaco**
- Presencia de **enfermedad pulmonar** según datos de espirometría
- **FEV1** (*Volumen espiratorio forzado en el primer segundo*) medido en litros
- **Índice de comorbilidad de Charlson** (*Brusselsaers and Lagergren 2017*).
- Datos de la analítica preoperatoria: Valor de **hemoglobina, proteínas totales, albúmina**

Variables del acondicionamiento isquémico de la plastia.

- Realización del acondicionamiento de la plastia
- Fecha del acondicionamiento
- Arterias embolizadas
- Complicaciones del procedimiento

Variables del estudio de la enfermedad tumoral

- **Ecoendoscopia:** si el paciente se ha realizado ecoendoscopia de estadificación
- **Estadio clínico** del TNM según estudio preoperatorio (cTNM) en base a los resultados de la TC y ecoendoscopia
- **Tratamiento neoadyuvante con QT**
- **Tratamiento neoadyuvante con QRT**
- Fecha del último ciclo del tratamiento con quimioterapia
- Fecha del último ciclo del tratamiento con radioterapia
- **Respuesta al tratamiento:** completa, parcial y enfermedad estable
- **Zona de afectación** del tumor en el esófago
- **Yeyunostomía de alimentación:** Si se ha realizado yeyunostomía de alimentación pre o intraoperatoria
- **Procedimiento:** tipo de esofagectomía realizada
- **Toracoscopia**
- **Laparoscopia**
- **Tipo de anastomosis** realizada
- **Localización de la anastomosis:** a nivel cervical o torácica
- **Tiempo operatorio** medido en minutos

Variables estudio de la pieza anatomía patológica

- Tipo histológico
- Número de adenopatías totales extirpadas
- Número de adenopatías con infiltración tumoral
- Estadio pTNM
- Grado de diferenciación del tumor
- Resección R0/R1

Variables de las complicaciones quirúrgicas

La recogida de las complicaciones postoperatorias dentro de los 30 días tras la intervención y durante la estancia intrahospitalaria después de la cirugía se realizó siguiendo las definiciones del *Esophagectomy Complications Consensus Group* (ECCG) ([Low et al. 2015](#)).

- Presencia de **fuga de anastomosis** y clasificación de ésta
- **Localización de la fuga de anastomosis:** torácica o cervical
- **Tratamiento de la fuga de anastomosis**
- **Fibrilación auricular**
- **Quilotórax:** Presencia de triglicéridos (>100 mg/dl), colesterol (<200 mg/dl) o quilomicrones en el líquido pleural
- **Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA):** aparición de hipoxemia que precisa oxigenoterapia adicional, de forma súbita, con infiltrados bilaterales sin evidencia de hipertensión atrial izquierda. Los infiltrados bilaterales no deben ser explicados por derrame, atelectasias lobares o pulmonares, nódulos o masas
- **Derrame pleural**, que requiere colocación de un drenaje adicional
- **Neumonía**, definida como la presencia de fiebre y consolidación en la radiografía o TC de tórax
- **Estenosis de la anastomosis**, disminución del diámetro de la anastomosis que provoca disfagia o impactaciones y que precisa dilataciones endoscópicas
- **Necrosis de la plastia gástrica.** La isquemia de la plastia ha sido definida como coloración azul pálido con cambios necróticos en la mucosa de forma intraoperatoria o por endoscopia
- **Estancia en la Unidad de Reanimación** por evolución tórpida, más allá de las 24-48 horas habituales, bien tras postoperatorio inmediato o por reingreso tras haber sido dado de alta a planta
- **Reingreso hospitalario**, por causas relacionadas con la esofagectomía
- **Complicaciones postoperatorias siguiendo la clasificación de Clavien-Dindo** ([Dindo, Demartines, and Clavien 2004](#)) (Tabla 3.5)

- **Mortalidad intrahospitalaria**
- **Exitus postoperatorio**
- **Mortalidad a 30 días y 90 días**

Variables pronóstico oncológico

- **Fecha de diagnóstico:** fecha en la que se realiza la primera endoscopia con hallazgo en biopsia de neoplasia de esófago
- **Recidiva de la enfermedad**
- **Fecha de diagnóstico de la recidiva:** fecha de la prueba de imagen que diagnostica la recidiva de la enfermedad tumoral.
- **Tipo de recidiva.** Locorregional o a distancia
- **Exitus**
- **Fecha exitus**
- **Causa exitus**
- **Fecha última visita:** último día que se tiene constancia del estado del paciente
- **Estado:** libre enfermedad, seguimiento, exitus

Tabla 3.5. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, endoscópico, radiológico o quirúrgico. Los tratamientos permitidos son: antieméticos, antipiréticos, analgésico, electrolitos y fisioterapia.
II	Requiere tratamiento farmacológico diferente del permitido para el grado I. Se incluye las transfusiones de hemoderivados y la nutrición parenteral.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. IIIa: Intervención sin anestesia general. IIIb: Intervención con anestesia general.
IV	Complicaciones que implican compromiso vital (incluyen complicaciones del SNC*) requieren manejo en Unidad de Cuidados Intensivos. IVa: Disfunción de un órgano (incluye diálisis) IVb: Disfunción multiorgánica.
V	Muerte del paciente

* Hemorragia cerebral, infarto isquémico, hemorragia subaracnoidea, pero se excluyen accidentes isquémicos transitorios.

SNC: Sistema nervioso central.

3.7. Método estadístico

Los datos se resumieron mediante la media (desviación estándar) y mediana (1er y 3er cuartil) en el caso de las variables numéricas y mediante la frecuencia absoluta (%) para las variables cualitativas.

Para valorar la relación entre el acondicionamiento y las complicaciones de anastomosis se ajustó una regresión logística incluyendo covariables (variables controladoras) que pudieran influir en el objeto de estudio

(complicaciones de la anastomosis esofagogástrica). Las covariables se escogieron según la revisión de la literatura actual publicada y su relevancia clínica. El mismo procedimiento se siguió para el tipo de fuga anastomótica, las complicaciones postoperatorias (pulmonares y fibrilación auricular). Dadas las limitaciones inherentes al tamaño muestral, no se incluyeron más variables dentro de los modelos para evitar el sobreajuste de éstos. En el análisis de los factores de riesgo para complicaciones de la anastomosis, dado que se trata de una variable compleja en la que puede haber diversos factores de confusión, se realizaron dos modelos para intentar discernir mejor los resultados. Dado el amplio periodo temporal de la serie de estudio, se consideró necesario incluir el año de la intervención en los análisis, para evitar que actúe como factor de confusión a la hora de analizar las complicaciones de la anastomosis.

Se ajustaron las curvas de Kaplan Meier para analizar la supervivencia por diferentes factores mediante Log Rank Test. Adicionalmente, se ajustó un modelo de regresión de Cox para evaluar asociaciones entre las diferentes variables y el riesgo de éxitus, incluyendo aquellas que presentaban diferencias entre pacientes acondicionados y no acondicionados.

La significación estadística se estableció mediante un valor $p < 0,005$.

Se han seguido las guías CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*) statement.

Todos los análisis se realizaron mediante el software estadístico R (4.0) y los paquetes survival (3.2.7), survminer (0.4.8) y clickR (0.5.27).

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas

La serie incluye 188 pacientes en los que se realizó esofagectomía por cáncer de esófago y reconstrucción con plastia gástrica. De ellos, en 97 casos se realizó el acondicionamiento prequirúrgico de la plastia gástrica. En la tabla 4.1 se describen las características globales de la serie y las de los grupos de pacientes con y sin acondicionamiento.

Existe un predominio por el sexo masculino, siendo el 86% de los casos hombres, con una mediana de edad de 60 años, similar en ambos grupos.

La mayor parte de los pacientes se categorizan como ASA II y III, siendo las proporciones similares entre los pacientes con y sin acondicionamiento. En cuanto a las comorbilidades asociadas de los pacientes incluidos en el estudio, las más comunes fueron la historia de tabaquismo (72,9%) y la hipertensión arterial (28,2%). El 89,3% de los pacientes tuvieron al menos un factor de riesgo cardiovascular y el 14,8% de la serie tres o más factores de ellos. Se puede apreciar que no existieron diferencias en la distribución de comorbilidades entre ambos grupos.

La alteración espirométrica más frecuente de la serie fue la alteración ventilatoria obstructiva leve. En el grupo de pacientes con acondicionamiento existe una mayor proporción de pacientes con la espirometría alterada (11,3% frente a 28,8%), siendo la alteración ventilatoria obstructiva leve la más frecuente. El valor de FEV1 medio fue similar en ambos grupos.

La media de todos los valores analíticos estudiados en el preoperatorio de ambos grupos se encuentra dentro de la normalidad, con una desviación estándar no amplia.

Tabla 4.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Edad media (DE), años	59,54 (10,3)	57,56 (9,5)	61,4 (10,6)
Sexo n (%)			
Hombre	162 (86,2)	79 (86,8)	83 (85,6)
Mujer	26 (13,8)	12 (13,2)	14 (14,4)
ASA n (%)			
I	21 (11,2)	14 (15,4)	7 (7,2)
II	75 (39,8)	36 (39,5)	39 (40,2)
III	85 (45,2)	37 (40,7)	48 (49,5)
IV	7 (3,7)	4 (4,4)	3 (3,1)
IMC, media (DE) kg/m ²	25,4 (4,7)	25,5 (4,4)	25,4 (5,0)
Índice de Charlson, Median (1º, 3º Q.)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (3, 5)
Consumo de alcohol n (%)			
No	107 (56,9)	52 (57,1)	55 (56,7)
Sí	81 (43,1)	39 (42,9)	42 (43,3)
Fumador, n (%)			
No	51 (27,1)	24 (26,4)	27 (27,8)
Sí	137 (72,9)	67 (73,6)	70 (72,2)
Insuficiencia renal, n (%)			
No	181 (96,3)	88 (96,7)	93 (95,9)
Sí	7 (3,7)	3 (3,3)	4 (4,1)
Diabetes, n (%)			
No	165 (80,8)	79 (86,8)	86 (88,7)
Sí	23 (19,2)	12 (13,2)	11 (11,3)
HTA, n (%)			
No	135 (71,8)	72 (79,1)	63 (64,9)
Sí	53 (28,2)	19 (20,9)	34 (35,1)
Cirrosis, n (%)			
No	183 (97,3)	89 (97,8)	94 (96,9)
Sí	5 (2,7)	2 (2,2)	3 (3,1)
Cardiopatía isquémica, n (%)			
No	178 (94,7)	88 (96,7)	90 (92,8)
Sí	10 (5,3)	3 (3,3)	7 (7,2)
Enfermedad vascular periférica, n (%)			
No	177 (94,1)	85 (93,4)	92 (94,8)
Sí	11 (5,9)	6 (6,6)	5 (5,2)
FRCV, n (%)			
Ninguno	20 (10,6)	7 (7,7)	13 (13,4)
Un factor	88 (46,8)	47 (51,6)	41 (42,2)
Dos factores	52 (27,7)	23 (25,3)	29 (29,9)

Tres o más	28 (14,9)	14 (15,4)	14 (14,4)
Enf pulmonar (espirometría)			
n, (%)			
No	125 (70,2)	69 (78,4)	56 (62,2)
Mixta	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)
Restrictiva	3 (1,7)	1 (1,1)	2 (2,22)
Obstructiva leve	36 (20,2)	10 (11,4)	26 (28,9)
Obs. Moderada	12 (6,7)	7 (7,9)	5 (5,6)
Obs. Grave	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)
FEV1, media (DE), litros	2,88 (0,7)	2,96 (0,8)	2,8 (0,7)
Proteínas totales preoperatorias, media (DE)	6,81 (0,7)	6,86 (0,6)	6,77 (0,7)
Hemoglobina preoperatoria, media (DE)	12,5 (1,7)	12,6 (1,7)	12,3 (1,6)
Albúmina preoperatoria, media (DE)	4,15 (0,5)	4,09 (0,4)	4,21 (0,5)

APG: acondicionamiento de la plastia gástrica, DE: desviación estándar, HTA: hipertensión arterial, FEV1: volumen espiratorio forzado, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, IMC: índice de masa corporal, 1º, 3º Q: primer y tercer cuartil.

*La suma puede no ser el 100% debido a la pérdida de datos en algunos casos.

4.2. Estudio y tratamiento preoperatorio

Las características oncológicas de la serie se describen en la tabla 4.2. En cuanto al estadio cTNM clínico, el estadio T3 fue el más frecuente de la serie. En un 70,3% de los casos hubo sospecha de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. Estas proporciones se mantuvieron tanto en pacientes con acondicionamiento (72,9%) como en los que no se realizó (67,4%). La mayor parte de los casos se agrupan en neoplasias de la unión esofagogástrica y de tercio inferior (81,9%). El 79% de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y el 67% también radioterapia concomitante. No se apreciaron diferencias importantes en el porcentaje de tratamiento neoadyuvante entre pacientes con y sin acondicionamiento.

Tabla 4.2. Características oncológicas de la serie

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Ecoendoscopia preneoadyuvancia			
No	110 (59,5)	63 (70)	47 (49,5)
Sí	75 (40,5)	27 (30)	48 (50,5)
cT, n (%)			
T1	22 (11,9)	12 (13,5)	10 (10,4)
T2	28 (15,1)	9 (10,1)	19 (19,8)
T3	103 (55,7)	44 (49,4)	59 (61,5)
T4a	32 (17,3)	24 (26,9)	8 (8,3)
cN, n (%)			
N+	130 (70,3)	60 (67,4)	70 (72,9)
N0	55 (29,7)	29 (32,6)	26 (27,1)
Qt neoady., n (%)			
No	38 (20,2)	18 (19,8)	20 (20,6)
Sí	150 (79,8)	73 (80,2)	77 (79,4)
RT neoady., n (%)			
No	121 (64,4)	54 (59,3)	67 (69,1)
Sí	67 (35,6)	37 (40,7)	30 (30,9)
Respuesta a neoady., n (%)			
No	32 (20,4)	19 (22,89)	13 (17,6)
Enf estable	13 (8,3)	4 (4,82)	9 (12,2)
Respuesta parcial	97 (61,8)	51 (61,45)	46 (62,2)
Respuesta completa	14 (8,9)	8 (9,64)	6 (8,1)
Zona de afectación, n (%)			
1/3 inferior	67 (35,6)	28 (30,8)	39 (40,2)
1/3 medio	28 (14,9)	11 (12,1)	17 (17,5)
1/3 superior	6 (3,2)	4 (4,4)	2 (2,1)
Unión EG	87 (46,3)	48 (52,7)	39 (40,2)

APG: acondicionamiento de la plastia gástrica, Qt: quimioterapia, RT: radioterapia, EG: esofagogástrica.

4.3. Acondicionamiento de la plastia gástrica

De los 188 pacientes que incluye el estudio, en 99 de ellos se indicó el acondicionamiento de la plastia antes de la intervención. En dos casos no se pudo realizar el procedimiento por problemas técnicos, uno de ellos por oclusión del tronco celíaco que impidió llegar a las arterias objetivo, y otro por variantes anatómicas vasculares complejas. Por tanto, se realizó el acondicionamiento en un total de 97 pacientes, embolizándose en la mayoría (60 pacientes) la arteria esplénica y la gástrica izquierda. Debido a dificultades en la cateterización de la

arteria gástrica derecha, ésta se embolizó únicamente en 19 casos (Tabla 4.3). La estancia hospitalaria para realizar el procedimiento del acondicionamiento de la plastia en estos pacientes fue de 1 día. Ningún paciente necesitó más de un día de hospitalización tras el procedimiento. El tiempo medio entre el acondicionamiento y la cirugía fue de 24,4 días, con un rango de entre 19 días y 27 días.

Tabla 4.3. Características del acondicionamiento de la plastia.

	Acondicionamiento (n=97)
Arterias embolizadas, n (%)	
Esplénica	14 (14,6)
Esplénica y gástrica derecha	3 (2,1)
Esplénica, gástrica derecha e izquierda	17 (17,7)
Esplénica y gástrica izquierda	60 (62,5)
Gástrica izquierda	2 (1,0)
Gástrica izquierda + gástrica derecha	1 (0,6)
Complicación	
No	90 (92,6)
Sí	7 (7,4)

En 3 pacientes hubo complicaciones secundarias al acondicionamiento. En un caso se produjo una trombosis venosa de venas musculares profundas del miembro inferior derecho, presentando el paciente durante los días posteriores al procedimiento, dolor y aumento de volumen en la pantorrilla derecha, con dolor en reposo. En la ecografía Doppler se evidenció un aumento de calibre y contenido ecogénico del sistema venoso en la porción medial del gastrocnemio sin extensión a tronco tibioperoneo, en relación con trombosis venosa profunda, siendo permeables las venas poplíteas, femoral, femoral común y cayado de safena mayor. El paciente recibió tratamiento con HBPM durante 5 meses con resolución del cuadro.

El segundo caso presentó una trombosis de la arteria femoral común derecha. El acondicionamiento se realizó sin incidencias inmediatas, debutando posteriormente la paciente con dolor en el pie y muslo derechos tras caminar 50-100 metros. Al octavo día se realizó ecografía Doppler que informó de placa de ateroma calcificada de 13 mm de longitud en la cara posterior de la arteria

femoral común derecha, con trombosis de su luz en la misma extensión. La paciente recibió tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y pentoxifilina mejorando el cuadro clínico.

El tercer caso presentó una perforación ulcerosa en fundus gástrico. Se realizó intervención quirúrgica para colocación de yeyunostomía de alimentación por afagia completa, previo a la esofagectomía. Dos días después se realizó el acondicionamiento de la AGI y la AE. En los días posteriores, la evolución fue tórpidas con dolor abdominal y peritonitis, por lo que se realizó intervención quirúrgica evidenciándose una úlcera perforada en fundus gástrico.

Destacan como incidentes del acondicionamiento dos situaciones. En primer lugar, un caso de migración de los *coils* hacia la porción distal de la arteria esplénica, con dolor abdominal durante las primeras horas tras el procedimiento, y tratado con analgésicos menores; y otro caso de hematoma de la pared aórtica, sin ninguna repercusión clínica.

Ninguna de estas complicaciones impidió realizar la cirugía oncológica dentro del intervalo adecuado tras finalizar el tratamiento neoadyuvante.

4.4. Técnica quirúrgica

En todos los pacientes de la serie se realizó una esofagectomía con intención curativa (Tabla 4.4). El procedimiento más realizado fue la esofagectomía Ivor-Lewis (64,4%). Se observa una mayor proporción de esofagectomía McKeown en los pacientes con acondicionamiento (49,5%) frente a los que no se realizó el acondicionamiento (16,6%). En ningún paciente del grupo del acondicionamiento se realizó el procedimiento transhiatal. En el 60% de los pacientes el abordaje quirúrgico fue el abierto mediante laparotomía y toracotomía derecha. En el grupo del acondicionamiento existe una proporción mayor de esofagectomía mínimamente invasiva (41,2% frente 9,9%). En ningún paciente de la serie se tuvo que realizar conversión a toracotomía. Se realizó yeyunostomía de alimentación en un 36,3% de los casos, la mayor parte en el grupo de pacientes con acondicionamiento.

El tipo de anastomosis se relaciona con el tipo de cirugía, ya que la anastomosis intratorácica se realizó habitualmente mediante una sutura mecánica circular y la anastomosis cervical de forma manual. Así, se puede observar que en el grupo de pacientes con acondicionamiento se realizó una mayor proporción de anastomosis manuales (48,5% en acondicionados frente al 12,1% no acondicionados) ya que hay una mayor proporción de esofaguectomías tipo McKeown. El tiempo operatorio medio fue de 383,87 minutos, con una desviación estándar de 101,85.

También se aprecian diferencias en cuanto a la tasa de transfusión peroperatoria, que es significativamente menor en el grupo del acondicionamiento (27,8% vs 42,9%).

Tabla 4.4. Características de la técnica quirúrgica.

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Yeyunostomía de alimentación, n (%)			
No	118 (63,1)	80 (88,9)	38 (39,2)
Sí	68 (36,3)	9 (10,1)	59 (60,8)
Procedimiento, n (%)			
Transhiatal	4 (2,1)	4 (4,4)	0 (0)
Ivor-Lewis	121 (64,4)	72 (79,1)	49 (50,5)
McKeown	63 (33,5)	15 (16,5)	48 (49,5)
Abordaje, n (%)			
Abierto	113 (60,1)	79 (86,8)	34 (35,1)
Híbrido MIE	26 (13,8)	3 (3,3)	23 (23,7)
MIE total	49 (26,1)	9 (9,9)	40 (41,2)
Anastomosis, n (%)			
Manual	58 (30,9)	11 (12,1)	47 (48,5)
Mecánica	130 (69,1)	80 (87,9)	50 (51,5)
Transfusión periop., n (%)			
No	122 (64,9)	52 (57,1)	70 (72,2)
Sí	66 (35,1)	39 (42,9)	27 (27,8)

MIE: mínimamente invasivo, APG: Acondicionamiento de la plastia gástrica.

Como incidencias de la cirugía, hubo un caso de lesión del bronquio principal izquierdo que se resolvió mediante sutura. Entre las complicaciones vasculares, hubo un sangrado de la vena porta (posteriormente el paciente

presentó dehiscencia de anastomosis del 40%) y un caso de lesión de la arteria hepática (presentó un absceso hepático y fístula biliar que se resolvió mediante drenaje por radiología intervencionista), siendo ambos reparados mediante suturas vasculares de monofilamento irreabsorbible. En otro caso se produjo una lesión inadvertida de la vena porta por coagulación, presentando durante el postoperatorio elevación de las transaminasas y evidencia de estenosis en la TC y ecografía Doppler, y se resolvió con dilatación endovascular mediante radiología intervencionista (el paciente presentó una fístula a nivel cervical que evolucionó de forma favorable con curas locales). Un paciente presentó lesión del bazo intraoperatoria que requirió esplenectomía.

4.5. Estudio histopatológico

La tabla 4.5 recoge los datos del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. El estadio T más frecuente fue el T3, igual en ambos grupos. El estadio N más frecuente fue el N0 (58,5%). El 69,1% de los pacientes fueron cN+, de los cuales, en la anatomía patológica el 52,3% fueron N0, el 21,5% fueron N1 y el 16,9% fueron N2. La media de adenopatías totales en la pieza quirúrgica fue de 19,6 con una desviación estándar de 11,5. La media de adenopatías afectas fue de 1,6, con una desviación estándar de 2,9.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (69,1%). La distribución en cuanto al tipo histológico fue homogénea entre pacientes con y sin acondicionamiento (70,3% adenocarcinomas en pacientes no acondicionados y 68% acondicionados, así como 29,7% epidermoides en no acondicionados y 31% en acondicionados), al igual que en el grado de diferenciación tumoral.

En el 13,8% de los pacientes se describió un R1 en el informe anatomopatológico. siendo la causa más frecuente (84%) la afectación del margen circunferencial. De los pacientes que fueron R1 en el estudio histopatológico, un 76,9% eran T3 y un 11,5% T4a. Existe una mayor proporción de pacientes R1 en el grupo del acondicionamiento (19,6% frente a 7,7%). En

cuanto al estadio anatomopatológico, se reparten de forma equitativa entre pacientes con y sin acondicionamiento, sin apreciarse diferencias.

Tabla 4.5. Datos del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
pT, n (%)			
T0	36 (19,1)	20 (21,9)	16 (16,5)
T1	30 (15,9)	13 (14,2)	17 (17,5)
T2	42 (22,3)	23 (25,3)	19 (19,6)
T3	69 (36,7)	32 (35,2)	37 (38,1)
T4a	4 (2,1)	1 (1,1)	3 (3,1)
Tis	7 (3,7)	2 (2,2)	5 (5,2)
pN, n (%)			
N0	110 (58,5)	53 (58,2)	57 (58,8)
N1	38 (20,2)	19 (20,9)	19 (19,6)
N2	27 (14,4)	12 (13,2)	15 (15,4)
N3	13 (6,9)	7 (7,7)	6 (6,2)
Estadio, n (%)			
0	36 (19,1)	18 (19,8)	18 (18,6)
I	47 (2)	23 (25,3)	24 (24,7)
II	45 (23,9)	23 (25,3)	22 (22,7)
III	60 (31,9)	27 (29,7)	33 (34)
Tipo histológico, n (%)			
Adenocarcinoma	130 (69,2)	64 (70,3)	66 (68)
Epidermoide	58 (30,8)	27 (29,7)	31 (31)
Grado diferenciación, n (%)			
G1	34 (20)	17 (22,1)	17 (18,3)
G2	73 (42,9)	32 (41,6)	41 (44,1)
G3	41 (24,1)	17 (22,1)	24 (25,8)
G4	5 (2,9)	3 (4)	2 (2,1)
No evaluable	16 (9,4)	8 (10,4)	8 (8,6)
Infiltración vascular, n (%)			
No evaluable	26 (16,1)	15 (22,1)	11 (11,7)
No	98 (60,5)	46 (67,6)	52 (55,3)
Sí	38 (23,4)	7 (10,3)	31 (33)
Infiltración linfática, n (%)			
No evaluable	27 (16,7)	15 (21,7)	12 (12,9)
No	71 (43,8)	30 (43,5)	41 (44,1)
Sí	64 (39,5)	24 (34,8)	40 (43)
Infiltración perineural, n (%)			
No evaluable	26 (16,6)	14 (21,5)	12 (13,1)
No	82 (52,2)	30 (46,2)	52 (56,5)
Sí	49 (31,2)	21 (32,3)	28 (30,4)

Resección, n (%)			
R0	162 (86,2)	84 (92,3)	78 (80,4)
R1	26 (13,8)	7 (7,7)	19 (19,6)
Causa R1, n (%)			
Borde gástrico afecto	1 (4)	0 (0)	1 (5,3)
Margen circunferencial	21 (84)	4 (66,7)	17 (89,5)
Borde esofágico	3 (12)	2 (33,3)	1 (5,3)

APG: Acondicionamiento de la plastia gástrica.

* Determinadas características pueden no sumar 100, debido a los valores perdidos de la serie en determinadas características de la anatomía patológica.

4.6. Complicaciones de la anastomosis esofagogástrica

En la tabla 4.6 se recogen los datos referentes a las complicaciones de la anastomosis esofagogástrica a corto y a largo plazo. El 20% de los pacientes presentaron complicaciones de la anastomosis, siendo la tasa similar en pacientes con (20,6%) y sin (20,9%) acondicionamiento. El número de fugas de anastomosis de la serie es de 29 (15,4%), siendo la proporción similar en los dos grupos. El 17,2% de las fugas anastomóticas requirieron cirugía, tampoco se observaron diferencias.

Un total de 5 pacientes presentaron necrosis de la plastia gástrica (3 con acondicionamiento y 2 sin acondicionamiento): en un caso el paciente falleció por shock séptico, en 3 casos se practicó reintervención quirúrgica y se realizó retirada de la plastia y esofagostomía (clasificado como necrosis tipo III) y en 1 caso se pudo solucionar con endoprótesis. Todos los casos de necrosis se asociaron con fistula anastomótica.

Tras 35 meses de tiempo de seguimiento medio, la tasa de estenosis de anastomosis de la serie fue del 6,9%. Se presentaron 13 casos de estenosis de la anastomosis, 5 (5,5%) en el grupo sin acondicionamiento y 8 (8,3%) en el grupo con acondicionamiento. El tratamiento ha consistido en dilataciones endoscópicas en todos los casos. Un 11,3% de las esofaguectomías tipo McKeown y un 5% de las esofaguectomías tipo Ivor-Lewis presentaron estenosis de la anastomosis. El 84,6% de las estenosis se presentaron en pacientes que

no tuvieron fuga anastomótica y únicamente 2 pacientes con fuga de anastomosis desarrollaron estenosis.

Hubo 16 fugas anastomóticas torácicas y 13 cervicales, presentándose el 10,7% tras una esofaguectomía a lo Ivor-Lewis, el 21% en esofaguectomía McKeown y el 75% en la técnica transhiatal. Se puede advertir, al dividir las fugas anastomóticas por procedimiento quirúrgico y según el acondicionamiento, que la proporción de fugas en la esofaguectomía McKeown y Ivor-Lewis es igual en pacientes con y sin acondicionamiento.

Tabla 4.6. Complicaciones de la anastomosis esofagogástrica.

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Complicaciones anastomosis, n (%)			
No	149 (79,3)	72 (79,1)	77 (79,4)
Sí	39 (20,7)	19 (20,9)	20 (20,6)
Fuga anastomótica, n (%)			
No	159 (84,6)	77 (84,6)	82 (84,5)
Sí	29 (15,4)	14 (15,4)	15 (15,5)
Tipo de fuga, n (%)			
No fuga	159 (84,6)	77 (84,6)	82 (84,5)
Tipo 2	24 (12,8)	11 (12,1)	13 (13,4)
Tipo 3	5 (2,7)	3 (3,3)	2 (2,1)
Localización de fuga, n (%)			
Total de fugas	29 (100)	14 (48,2)	15 (51,8)
Cervical	13 (44,8)	5 (35,7)	8 (53,3)
Torácica	16 (55,2)	9 (64,3)	7 (46,7)
Necrosis de la plastia, n (%)			
No	183 (97,3)	88 (96,7)	95 (97,9)
Sí	5 (2,7)	3 (3,3)	2 (2,1)
Estenosis anastomosis, n (%)			
No	175 (93,1)	86 (94,5)	89 (91,7)
Sí	13 (6,9)	5 (5,5)	8 (8,3)

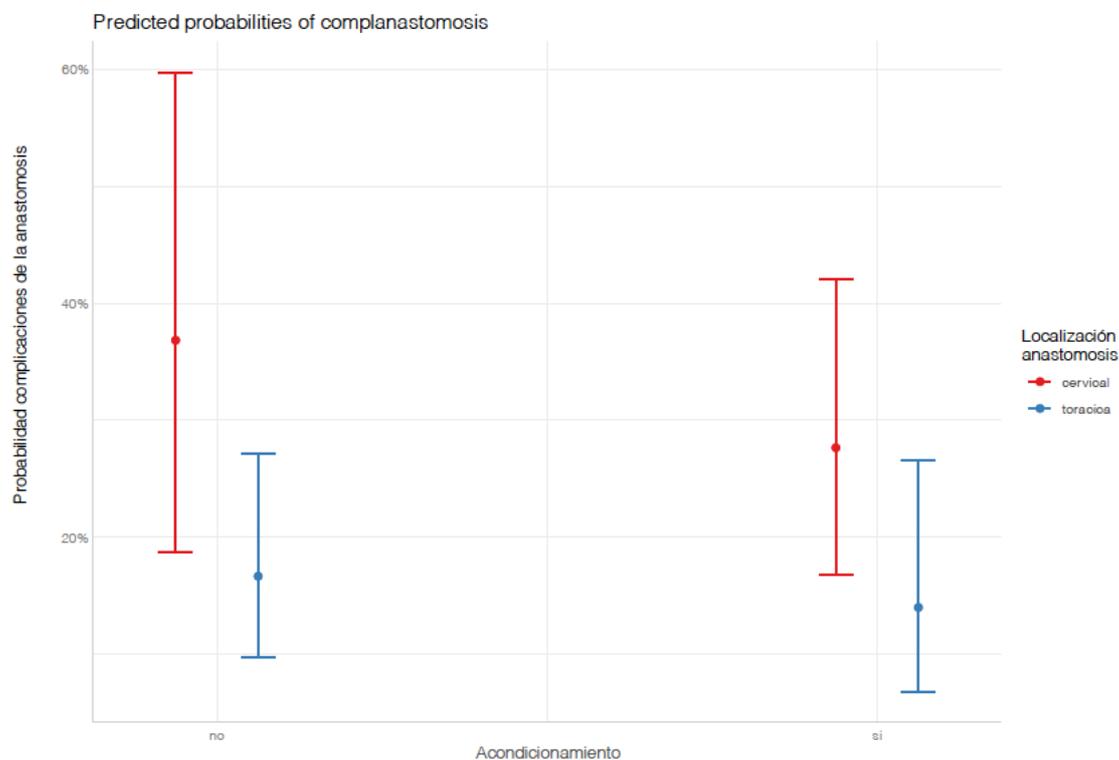
4.6.1. Estudio de los factores de riesgo de las complicaciones de anastomosis

Los resultados del análisis multivariable realizado para evaluar la influencia del acondicionamiento de la plastia gástrica en las complicaciones de la anastomosis esofagogástrica (figura 4.1) no apreció diferencias significativas entre los grupos (OR=0,788, IC95%: 0,229-2,887], $p=0,709$). Además, se pudo advertir que las anastomosis torácicas tienen menos complicaciones que las cervicales, de forma estadísticamente significativa (OR=0,212, IC95%: 0,06-0,746, $p=0,015$). Finalmente, al analizar la interacción entre el acondicionamiento y el tipo de anastomosis (cervical o torácica) se pudo apreciar que la diferencia de complicaciones entre anastomosis a nivel cervical y torácica es la misma para pacientes con y sin acondicionamiento (OR=1,342, IC95%: 0,271-6,415, $p=0,713$) (Tabla 4.7).

Al incluir en el análisis el año de la intervención, según los resultados obtenidos se pudo afirmar que la probabilidad de complicaciones se ha mantenido constante con el tiempo, siendo las diferencias no significativas (OR=0,931, IC 95%: 0,821-1,05, $p=0,249$) (tabla 18).

La segunda parte del análisis muestra que el procedimiento Mckeown se asoció de forma estadísticamente significativa a mayor probabilidad de complicaciones de anastomosis (OR=3,026, IC95%: 1,244-7,508, $p=0,015$).

Figura 4.1. Comparación de la probabilidad complicaciones de la anastomosis entre pacientes acondicionados y no acondicionados, según la localización de la anastomosis.



En la tabla 4.8 se reflejan los resultados del análisis multivariable de los factores de riesgo para la fuga de anastomosis. Para este análisis se excluyeron los 4 casos de esofagectomía transhiatal debido a la escasez y la alta proporción de fugas en este procedimiento. La esofagectomía tipo McKeown se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de fuga de anastomosis (OR=0,524, IC95%: 1,321-10,46, $p=0,013$). La insuficiencia renal crónica es factor de riesgo para la fuga de anastomosis (OR=6,85, IC95%: 1,205-35,915, $p=0,021$). El acondicionamiento de la plastia no alcanzó significación estadística (OR=0,735, IC95%: 0,282-1,91, $p=0,52$). Tampoco el tratamiento preoperatorio con quimiorradioterapia, ni la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Tabla 4.7. Análisis multivariable de los factores de riesgo de las complicaciones de anastomosis.

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
Acondicionamiento	0,639	0,788 (0,229-2,887)	0,709
Anastomosis torácica	0,637	0,212 (0,06-0,746)	0,015
QRT	0,439	0,429 (0,176-0,992)	0,054
Año intervención	0,062	0,931 (0,821-1,05)	0,249
Acondicionamiento: Anastomosis torácica	0,802	1,342 (0,271-6,415)	0,713
Acondicionamiento	0,418	0,737 (0,321-1,674)	0,466
Insuficiencia renal crónica	0,814	3,694 (0,671-18,457)	0,108
FRCV=0	0,57	1,322 (0,394-3,834)	0,624
QRT	0,461	0,428 (0,166-1,029)	0,066
McKeown	0,456	3,026 (1,244-7,508)	0,015

Tabla 4.8. Factores de riesgo de fuga de anastomosis.

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
Acondicionamiento	0,484	0,735 (0,282- 1,91)	0,524
IRC	0,836	6,857 (1,205-35,915)	0,021
FRCV=0	0,566	3,108 (0,968- 9,179)	0,051
QRT	0,536	0,38 (0,125-1,046)	0,071
Mckeown	0,524	3,672 (1,321-10,46)	0,013

4.6.2. Influencia de las adenopatías en la pieza quirúrgica sobre la probabilidad de fuga de anastomosis

Se realizó un análisis univariable para determinar la influencia que puede tener el número de adenopatías totales identificadas en la pieza quirúrgica en la aparición de fuga de sutura en el postoperatorio. El número de adenopatías no tuvo influencia sobre la presencia de fuga anastomótica (OR=0,994, IC95%: 0,958-1,029, p=0,752), por lo que no parece que una linfadenectomía más extensa se traduzca en una mayor morbilidad de la anastomosis esofagogástrica en el trabajo que se presenta.

4.6.3. Influencia del acondicionamiento en el tipo de fuga de anastomosis

En el análisis de tipo de fuga de anastomosis por procedimiento quirúrgico, se pudo advertir que el porcentaje de pacientes con esofagectomía Ivor-Lewis que presentaron fuga tipo 3 es similar en el grupo con y sin acondicionamiento (Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Proporción de tipo de fuga anastomótica por procedimiento quirúrgico.

		Fuga no, n (%)	Fuga tipo 2, n (%)	Fuga tipo 3 n (%)
Transhiatal	<i>Acondicionamiento</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>No acondicionamiento</i>	1 (25)	3 (75)	0 (0)
Ivor Lewis	<i>Acondicionamiento</i>	44 (89,9)	3 (6,1)	2 (4,1)
	<i>No acondicionamiento</i>	64 (88,9)	5 (6,9)	3 (4,2)
McKeown	<i>Acondicionamiento</i>	38 (79,2)	10 (20,8)	0 (0)
	<i>No acondicionamiento</i>	11 (78,6)	3 (21,4)	0 (0)

El siguiente modelo multivariable analizó el tipo de fuga anastomótica respecto al acondicionamiento. El acondicionamiento no alcanzó significación estadística para el tipo de fuga anastomótica (OR=0,546, IC95%: 0,045-7,394, p=0,623). Se añadieron el tratamiento con QRT y el año de la intervención como variables controladoras (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Estudio de la influencia del acondicionamiento en el tipo de fuga anastomótica

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
Acondicionamiento	1,231	0,546 (0,045-7,394)	0,623
QRT	1,454	0,375 (0,012-4,743)	0,5
Año de la intervención	0,146	0,958 (0,699-1,269)	0,768

4.7. Morbimortalidad postoperatoria

El porcentaje global de complicaciones de la serie fue del 59,5% (Tabla 4.11). La mayoría de ellas clasificadas como Clavien II y IIIa. Considerando complicaciones mayores aquellas clasificadas como IIIb-V de la clasificación de Clavien-Dindo, los pacientes con acondicionamiento presentaron una tasa de complicaciones mayores del 33,3% frente al 42% del grupo sin acondicionamiento. La mortalidad de la serie fue del 10,6%, siendo 20 pacientes los que fallecieron en el postoperatorio por complicaciones derivadas de la cirugía, 13 (14,3%) sin acondicionamiento y 7 (7,2%) en el grupo de pacientes con acondicionamiento. Al analizar la mortalidad de las fugas anastomóticas entre ambos grupos, se advirtió que en el grupo sin APG, fallecieron 8 de 14 pacientes que presentaron esta complicación, siendo la mortalidad del 69,2% en este grupo. En cambio, en pacientes con APG, fallecieron 2 de 15 pacientes que presentaron fístula anastomótica, siendo la mortalidad del 13%.

En cuanto al resto de complicaciones no relacionadas con la anastomosis, un total de 14 pacientes presentaron quilotórax, la mayoría en el grupo de los pacientes con acondicionamiento. El 9,6% del total presentaron fibrilación auricular en el postoperatorio. El 29,3% requirió estancia prolongada (más de 48 horas) en la Unidad de Reanimación. La estancia hospitalaria media fue de 14,9 días (mediana de 10 días), siendo superior en el grupo con acondicionamiento (16,8). La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 10,2%, a 30 días del 4,3% y a 90 días del 8%. La tasa de reingreso global fue del 13%, siendo levemente mayor en el grupo de pacientes acondicionados (16,7%) frente al de no acondicionados (11,1%).

La serie presentó una mortalidad global del 41,5%. La causa del fallecimiento se produjo en un 23,1% de los casos por complicaciones postoperatorias, en un 57,7% por progresión de enfermedad y un 19,2% por otras causas no relacionadas con el proceso oncológico ni con la cirugía.

Tabla 4.11. Complicaciones postoperatorias.

	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Complicaciones, n (%)			
No	76 (40,4)	40 (43,9)	36 (37,1)
Sí	112 (59,6)	51 (56,1)	61 (62,9)
Clavien-Dindo, n (%)			
Grado I	7 (6,4)	3 (6)	4 (6,7)
Grado II	35 (31,8)	13 (26)	22 (36,7)
Grado IIIa	27 (24,5)	13 (26)	14 (23,3)
Grado IIIb	19 (17,3)	8 (16)	11 (18,3)
Grado IVa	2 (1,8)	0 (0)	2 (3,3)
Grado V	20 (18,2)	13 (26)	7 (11,7)
Exitus postoperatorio, n (%)			
No	168 (89,4)	78 (85,7)	90 (92,8)
Sí	20 (10,6)	13 (14,3)	7 (7,2)
Fibrilación auricular, n (%)			
No	169 (90,4)	79 (87,8)	90 (92,8)
Sí	18 (9,6)	11 (12,2)	7 (7,2)
Quilotórax, n (%)			
No	173 (92,5)	88 (97,8)	85 (87,6)
Sí	14 (7,5)	2 (2,2)	12 (12,4)
SDRA, n (%)			
No	145 (77,5)	72 (80)	73 (75,3)
Sí	42 (22,6)	18 (20)	24 (24,7)
Derrame pleural, n (%)			
No	148 (79,14)	69 (76,67)	79 (81,4)
Sí	39 (20,86)	21 (23,33)	18 (18,6)
Neumonía, n (%)			
No	161 (86,1)	72 (80)	89 (91,7)
Sí	26 (13,9)	18 (20)	8 (8,3)
Reanimación, n (%)			
No	133 (70,7)	69 (75,82)	64 (65,9)
Sí	55 (29,3)	22 (24,18)	33 (34,1)
Reingreso, n (%)			
No	160 (86,0)	80 (88,9)	80 (83,3)
Sí	26 (13)	10 (11,1)	16 (16,7)
Estancia hospitalaria media (DE), días	14,9 (12,5)	12,8 (11,1)	16,8 (13,5)
Causa éxitus, n (%)			
Complicaciones postop.	20 (23,1)	13 (25,5)	7 (19,3)
Progresión enfermedad	45 (57,7)	25 (53,2)	20 (64,5)
Otras causas	15 (19,2)	10 (21,3)	5 (16,1)

4.7.1. Estudio de los factores de riesgo de complicaciones postoperatorias

Se estableció un modelo multivariable para determinar la influencia de los factores de riesgo en el total de complicaciones pulmonares (derrame pleural, neumonía, SDRA). Ni el acondicionamiento, ni el abordaje mínimamente invasivo presentaron significación estadística para la aparición de complicaciones pulmonares. No hay diferencias significativas ($p=0,631$) respecto al acondicionamiento en la tasa de complicaciones pulmonares (tabla 4.12).

Tabla 4.12. Modelo para el estudio de la influencia del acondicionamiento sobre las complicaciones pulmonares.

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
Acondicionamiento	0,369	0,838 (0,403-1,722)	0,631
Índice de Charlson	0,113	1,188 (0,955-1,489)	0,126
QRT	0,324	1,417 (0,749-2,676)	0,282
Abierto	0,505	1,79 (0,667-4,895)	0,249
MIE	0,42	0,717 (0,309-1,619)	0,429

El análisis para la influencia de los factores de riesgo para la aparición de fibrilación auricular en el postoperatorio incluyó también el acondicionamiento (Tabla 4.13). El acondicionamiento no obtuvo significación estadística para la aparición de fibrilación auricular en el postoperatorio ($p=0,3$). El índice de Charlson fue factor de riesgo para la aparición de fibrilación auricular de forma estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Tabla 4.13. Modelo para el estudio de la influencia del acondicionamiento sobre la aparición de fibrilación auricular

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
Acondicionamiento	0,642	0,514 (0,137-1,747)	0,3
Índice de Charlson	0,178	1,707 (1,214-2,463)	0,003
QRT	0,531	1,568 (0,54-4,456)	0,398
Abierto	0,967	0,54 (0,06-3,079)	0,523
MIE	0,735	0,763 (0,165-3,086)	0,713

4.8. Resultados oncológicos a largo plazo

La media de seguimiento fue de 35,5 meses, con una desviación estándar de 31,5. El porcentaje de casos en el que hubo pérdida de seguimiento fue del 6,9%. El 38,3% de los pacientes presentaron recidiva de la enfermedad oncológica durante el seguimiento, la mayor parte de ellos con metástasis a distancia (72,8%). La causa de la muerte fue en un 57% de los casos la progresión de la enfermedad a distancia (Tabla 4.14).

Tabla 4.14. Resultados oncológicos de la serie

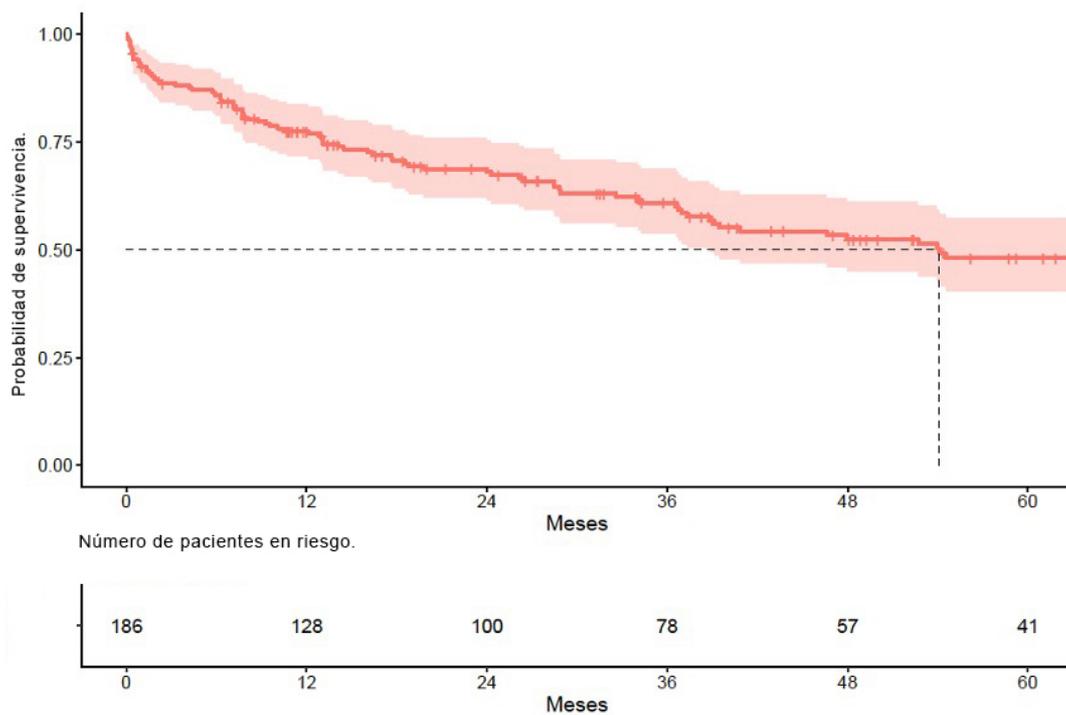
	Todos los pacientes (n=188)	No APG (n=91)	APG (n=97)
Recidiva, n (%)			
Pérdida de seguimiento	13 (6,91)	7 (7,6)	6 (6,2)
No	103 (54,7)	49 (53,8)	54 (55,6)
Sí	72 (38,3)	35 (38,4)	37 (38,1)
Tipo recidiva, n (%)			
Local (anastomosis)	8 (11,4)	1 (3,0)	7 (18,9)
Ganglionar locorregional	9 (12,8)	5 (15,1)	4 (10,8)
Ganglionar a distancia	2 (2,8)	2 (6,1)	0 (0)
Metastasis a distancia	51 (72,8)	25 (75,8)	26 (70,2)
Causa éxitus, n (%)			
Complicaciones	20 (23,1)	13 (25,5)	7 (19,3)
Progresión enfermedad	45 (57,7)	25 (53,2)	20 (64,5)
Otras	15 (19,2)	10 (21,3)	5 (16,1)

4.9. Supervivencia global de la serie

Para el análisis de supervivencia se consideraron todos los pacientes que se incluyeron en el estudio. La mediana de supervivencia global de la serie (188 pacientes) fue de 53 meses (Figura 4.2). La supervivencia a los 30 y 90 días fue del 92% (IC 95%: 88%-96%) y del 88% (IC95%: 84%-93%), respectivamente.

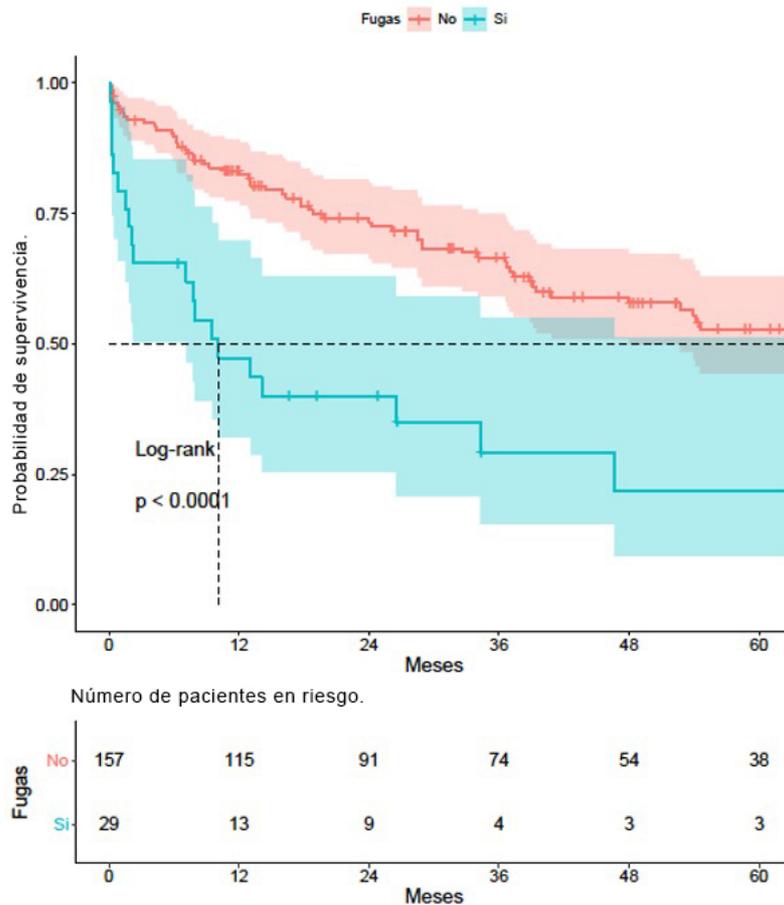
Al año de la intervención, la tasa de supervivencia fue del 77% (IC 95%: 71%- 83%), siendo a los dos años del 68% (IC 95%: 61%-75%) y a los 5 años del 48% (IC 95%: 40%- 57%) respectivamente.

Figura 4.2. Curva de supervivencia global de la serie.



4.9.1. Supervivencia global de la serie respecto a la presencia de fuga de la anastomosis

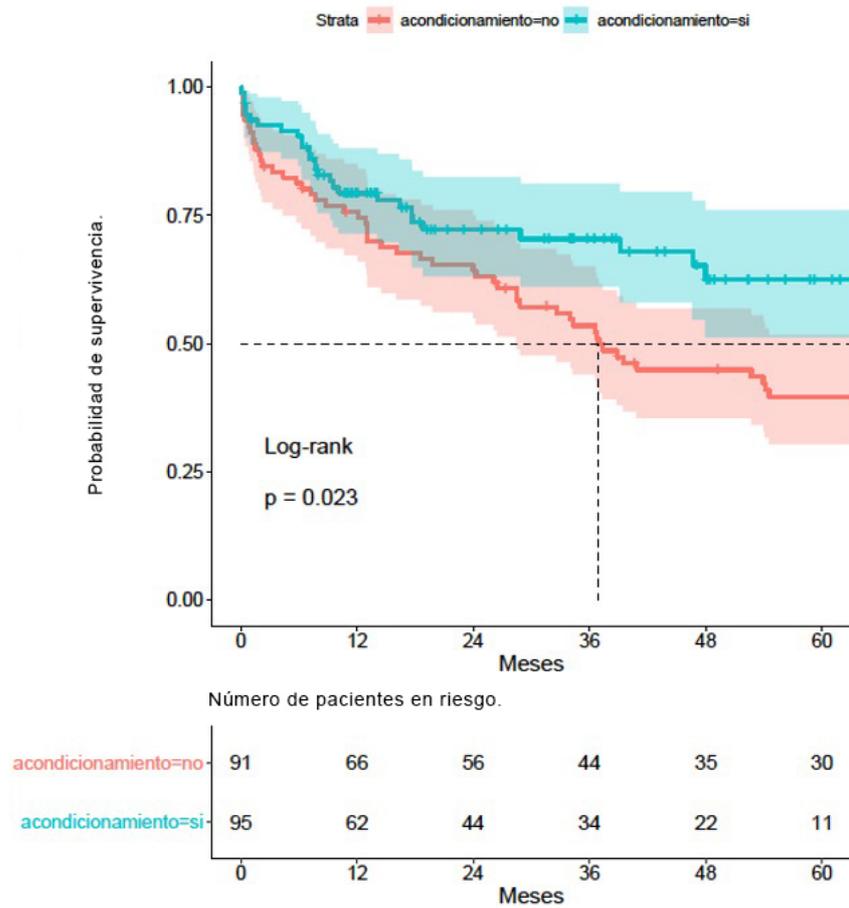
En la serie presentada, los pacientes con fuga anastomótica tuvieron una peor supervivencia en comparación con los pacientes que no tuvieron esta complicación ($p < 0.0001$) (Figura 4.3). La supervivencia a 30 días de los pacientes sin fuga anastomótica fue del 94% (IC 95%: 91%-98%) comparado con el 79% (IC 95%: 65%-95%) de los pacientes que la presentaron. Esta diferencia se acentúa todavía más si comparamos la supervivencia a 90 días, siendo del 93% (IC95%: 89%-97%) en los pacientes sin dehiscencia frente al 65% (IC95%: 50%-85%) en pacientes con fuga anastomótica. Estas diferencias se mantienen también a largo plazo, pudiendo afirmar que la presencia de esta complicación empeora el pronóstico oncológico a largo plazo.

Figura 4.3. Supervivencia de la serie respecto a la fuga de anastomosis.

4.9.2. Supervivencia de la serie de pacientes con acondicionamiento

Los pacientes con acondicionamiento de la plastia presentaron una supervivencia significativamente mayor ($p=0,023$) (Figura 4.4). La supervivencia a 30 días fue del 93% (IC 95%: 88%-98%) en pacientes con acondicionamiento, y del 91% (IC 95%: 85%-97%) en los pacientes sin acondicionamiento; a 90 días del 84% (IC 95%: 77%- 92%) en no acondicionados y del 92% (IC95%: 87%-98%) en acondicionados. Como puede observarse, aunque presentaron diferencias en el postoperatorio, éstas se acentuaron cuando se analizó la supervivencia a largo plazo: a 60 meses un paciente sin acondicionamiento tiene 39% de posibilidades de supervivencia frente al 62% de un paciente con acondicionamiento.

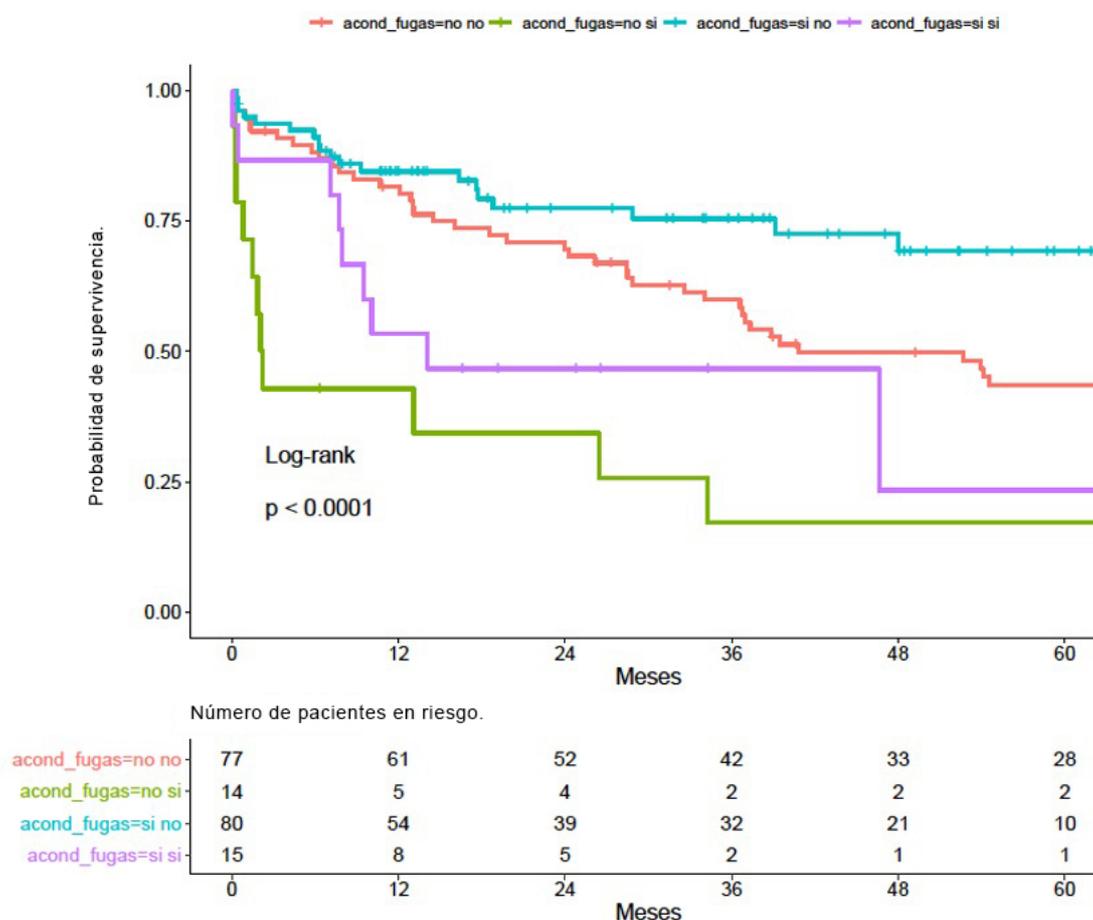
Figura 4.4. Supervivencia de la serie respecto al acondicionamiento



4.9.3. Supervivencia de la serie respecto a la presencia de fuga anastomótica y al acondicionamiento

En el siguiente análisis, se evidenció que aquellos pacientes acondicionados con fuga anastomótica tienen mejor supervivencia global que aquellos con fuga no acondicionados (Figura 4.5). En cuanto a los pacientes que no tuvieron esta complicación, también tienen mejor supervivencia aquellos que han recibido el acondicionamiento respecto a los que no, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Figura 4.5. Supervivencia de la serie respecto a la presencia de fuga anastomótica y al acondicionamiento.



4.9.4. Análisis multivariable de la supervivencia

Para completar el estudio de supervivencia, se realizó una regresión de Cox en la que se incluyeron factores que podían afectar a la supervivencia de forma global (Tabla 4.15). El acondicionamiento de la plastia no fue estadísticamente significativo. Se relacionan con una peor supervivencia de forma estadísticamente significativa la presencia de fuga anastomótica, el tratamiento preoperatorio con quimioradioterapia, el índice de Charlson y la transfusión perioperatoria.

Tabla 4.15. Regresión de Cox para el estudio de los factores de supervivencia

Variables	Error estándar	OR (IC 95%)	p-valor
acondicionamiento	0,329	0,62 (0,325-1,183)	0,147
ASA	0,166	1,217 (0,879-1,684)	0,236
Fuga anastomótica	0,269	2,878 (1,698-4,878)	<0,001
QRT	0,244	1,917 (1,188-3,094)	0,008
Índice de Charlson	0,118	1,267 (1,006-1,596)	0,045
Edad	0,018	0,972 (0,94-1,006)	0,108
Año intervención	0,047	1,019 (0,927-1,12)	0,7
Cirugía abierta	0,381	0,914 (0,433-1,929)	0,813
Transfusión perioperatoria	0,227	1,874 (1,2-2,927)	0,006

5. DISCUSSION

5.1. Situación actual del cáncer de esófago y de la fuga de anastomosis

La fuga o fístula anastomótica es la complicación más importante de la cirugía del cáncer de esófago debido a sus importantes consecuencias. Así, este tipo de complicación se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad, a una clara disminución en la calidad de vida de los pacientes que la padecen (*Fernandez and Meyers 2004; Schuchert et al. 2010*) y puede repercutir de manera adversa en el pronóstico oncológico. Además, incrementa la estancia, los recursos y gastos hospitalarios (*Goense et al. 2017*).

Con los avances en la tecnología quirúrgica, tratamientos oncológicos, y manejo perioperatorio con programas de rehabilitación multimodal, la mortalidad global del cáncer de esófago parece estar disminuyendo respecto a décadas anteriores (*Jones and Watson 2015; Griffin et al. 2020*). En cambio, la incidencia de fuga de anastomosis no muestra una disminución tan acusada (*Griffin et al. 2020*). En una revisión de la literatura (*Müller et al. 1990*), que incluye 130 artículos y 76911 pacientes, se describe una tasa global de fuga anastomótica del 12%, aunque existen publicadas ciertas variaciones en este porcentaje (*Shahian et al. 1986; King et al. 1987*) con cifras entre 10-20 % en el caso de las anastomosis cervicales y menos del 10 % en anastomosis torácicas. En una revisión de la evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago a lo largo de 30 años (entre 1989 y 2018) (*Griffin et al. 2020*), se describe una importante caída de la mortalidad entre cohortes temporales, pero no se evidencian diferencias significativas en la tasa de fuga de anastomosis, variando entre el 7 y el 11% en las diferentes etapas.

Por otra parte, los estudios que se han realizado en los últimos años en relación con la técnica quirúrgica no han podido demostrar diferencias en la tasa de fuga anastomótica entre las diferentes opciones técnicas (manual, mecánica circular, mecánica lineal, etc) (*S. R. Markar et al. 2013; Y. Yuan, Wang, and Chen 2015; Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020*), por lo que esta complicación continúa siendo el talón de Aquiles de la esofagectomía, motivo por el cual, la

comprensión de sus causas y factores predisponentes cobra especial importancia.

El acondicionamiento de la plastia gástrica ha sido objeto de estudio en las últimas décadas por la posibilidad teórica de reducir la incidencia de las complicaciones de la anastomosis en la cirugía del cáncer de esófago. Además, también se ha sugerido que esta técnica podría reducir la gravedad de la fuga de anastomosis, evitando una parte importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

El presente trabajo aporta información acerca de la experiencia en nuestro medio de la cirugía del cáncer de esófago, de la fuga de anastomosis y de la técnica del acondicionamiento isquémico prequirúrgico, que continúa siendo motivo de estudio, controversia y debate en la literatura científica actual.

5.2. Consideraciones acerca de las características demográficas y morbilidad de la serie

Las características de los pacientes incluidos en la serie del estudio fueron similares a otras series europeas publicadas (*P. van Hagen et al. 2012; Shapiro et al. 2015*). La edad media de la serie ha sido de 59,5 años, con un 86% de hombres. Respecto a las características oncológicas, el adenocarcinoma (69,1%) y el tercio inferior esofágico (35,6%) o la unión esofagogástrica (46,2%), fueron el tipo histológico y la localización más frecuentes, como corresponde a los datos publicados en países occidentales (*M. Rutegård et al. 2012; Gujjuri, Kamarajah, and Markar 2021*). El estadio clínico más frecuente fue el T3 (55,6%) con sospecha de afectación ganglionar al diagnóstico (70,2%), recibiendo la mayor parte de los casos quimioterapia perioperatoria (79,9%) o quimiorradioterapia preoperatoria (35%). Estos datos hacen que la muestra sea representativa y comparable, desde el punto de vista quirúrgico y oncológico, a otras series europeas publicadas recientemente en la literatura (*M. Rutegård et al. 2012; Shapiro et al. 2015; Gujjuri, Kamarajah, and Markar 2021*).

En cambio, sí presenta diferencias significativas con respecto a series de países asiáticos (*Lee et al. 2013; Booka et al. 2015*). En una serie coreana que incluye 663 pacientes (*Lee et al. 2013*), se pueden apreciar semejanzas en cuanto a la edad media (62,4 años) y a la predominancia del sexo masculino en la serie, aunque las características oncológicas presentan diferencias importantes respecto a las series europeas, con una mayor proporción de carcinomas escamosos (96,2%) y un menor porcentaje de casos que reciben tratamiento neoadyuvante (39,5%). En otra serie japonesa (*Booka et al. 2015*) que incluye 284 pacientes, se advierten claras diferencias con respecto a la serie aquí presentada, siendo los estadios tumorales más precoces, con un 43,7% de estadificación pT1, un 40% de pacientes cN0 y pN0 y un 67,6% de ausencia de tratamientos neoadyuvantes.

Respecto a la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas, el estadio N más frecuente fue el N0 (58,5%). A pesar de que el estadio N clínico más frecuente fue el N+, estos resultados se explican por la respuesta ganglionar al tratamiento neoadyuvante. Un 13,8% de la serie se reportan como R1, siendo la causa más frecuente (84% de los casos) la afectación del margen circunferencial. Esto es debido a la imposibilidad de obtener más margen quirúrgico, debido a la disposición y condiciones anatómicas del esófago y por su proximidad a estructuras no resecables, en estadios que el tumor sobrepasa la pared esofágica y afecta al mesoesófago.

Respecto a la comorbilidad global asociada en los pacientes de la serie, destacan variables similares con series europeas (*Van Daele et al. 2016; S. K. Kamarajah et al. 2020*), como son un valor medio similar de IMC (25,47 de la serie que se presenta, frente a 26), un 72,9% de historia de tabaquismo y un 72% de consumo de alcohol. En la escala ASA, la serie de Kamarajah (*S. K. Kamarajah et al. 2020*) presenta una mayor proporción de pacientes ASA II, frente a 45,2% de ASA III del presente trabajo. Otra serie belga que incluye 412 pacientes (*Van Daele et al. 2016*) exhibe similares comorbilidades asociadas, como en el grupo que se presenta en el actual trabajo, con un 8% de pacientes diabéticos, un 22% de pacientes con hipertensión arterial y un 5% de pacientes con cardiopatía isquémica.

En el análisis de las complicaciones postoperatorias tras una esofagectomía, no se ha realizado un consenso para definir las y homogeneizar la forma de comunicarlas hasta el año 2015, cuando el grupo ECCG (*Esophagectomy Complications Consensus Group*) ([Low et al. 2015](#)) definió y graduó de forma concreta cada una de ellas. Por ello, reportar las complicaciones perioperatorias comporta dificultades para la comparación entre series de diferentes instituciones, pero también para la valoración de las diferentes estrategias o iniciativas para reducir la morbilidad y mortalidad. En este estudio se han recogido y reportado las complicaciones siguiendo las definiciones del grupo ECCG, por lo que cabe mencionar ciertas consideraciones acerca de esta clasificación. Respecto a la definición de fuga de anastomosis, cabe destacar que no ha habido ningún caso de fuga tipo 1 (definida como defecto local que no requiere ningún cambio en la terapia o tratamiento), ya que en nuestra experiencia todas las fugas precisan de alguna actuación terapéutica. En cuanto a la necrosis de la plastia, todos los casos de la serie se han asociado a fuga de la anastomosis, por lo que no se ha evidenciado ningún caso que se pueda clasificar como tipo II (necrosis focal que no se asocia con fistula o fuga), ni como tipo I (necrosis identificada por endoscopia que precisa únicamente monitorización).

La tasa de fuga anastomótica en la serie de pacientes de este trabajo ha sido del 15,4%, y el global de complicaciones de anastomosis (necrosis, estenosis y fuga) del 20,7%. La incidencia de fístula anastomótica descrita en las diferentes series publicadas oscila entre un 13 y un 8% ([M. Rutegård et al. 2012](#); [Baba et al. 2016](#); [S. R. Markar et al. 2013](#); [Huang et al. 2017](#); [Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020](#)). Del total de fugas anastomóticas de la serie, un 55,2% han sido a nivel cervical y un 44,8% han sido a nivel torácico. Al analizar las fugas por procedimiento, se puede advertir un 20% de fugas anastomóticas tras McKeown, y un 10% tras Ivor-lewis, siendo similar a otras series en las que existe una mayor proporción de fugas a nivel cervical ([Klink et al. 2012](#); [S. R. Markar et al. 2013](#); [Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020](#)). Se han incluido 4 esofagectomías transhiatales, con un porcentaje de fístulas del 75%, tasa elevada que puede explicarse por dos motivos: en primer lugar, se indica

principalmente en pacientes con comorbilidad importante; y, en segundo lugar, al ser la disección mediastínica más limitada, la plastia se encuentra más comprimida en el estrecho torácico superior al compararla con la técnica McKeown.

En el presente estudio, la tasa de necrosis de la plastia gástrica fue del 2,6%, complicación con una elevada morbimortalidad asociada. La tasa de necrosis de la plastia publicada en la literatura varía ampliamente. Así, una revisión que incluye 57299 esofagectomías ([Blencowe et al. 2012](#)), describe una tasa de necrosis de la plastia entre 0-10%, mientras que otras ([Luketich et al. 2012](#)) describen tasas de necrosis de un 2% ([Lainas et al. 2017](#)), con una mayoría de pacientes que tuvieron que ser reintervenidos para solucionar la necrosis realizando resección y esofagostomía, y una minoría solucionados con stent. Como se ha comentado, la tasa de mortalidad asociada a la necrosis de la plastia es elevada, siendo en esta serie del 30%, datos similares a los descritos en la literatura. Además, se puede observar que, aunque las endoprótesis se describen en la literatura como una opción para esta complicación ([Liang et al. 2017](#); [Athanasίου et al. 2019](#)), en la mayoría de los casos se precisa una resección parcial o total de la plastia.

La estenosis de la anastomosis es una complicación con una incidencia reportada del 9,1-46% ([Tanaka et al. 2018](#)). En este trabajo, la incidencia de estenosis ha sido del 6,9%. En cuanto a la relación con el tipo de esofagectomía, un 11,3% de las esofagectomías tipo McKeown y un 5% de las esofagectomías tipo Ivor-Lewis presentaron estenosis de la anastomosis. Estos datos están en concordancia con la literatura publicada, en los que se describe una mayor proporción de estenosis en las anastomosis cervicales ([Ahmed et al. 2017](#)). En la serie presentada, la mayor parte de las estenosis de la anastomosis se presentaron en pacientes que no tuvieron fuga anastomótica (11/13), sin observarse una relación entre estas complicaciones, como podría esperarse en base a los resultados de algunos estudios publicados en la literatura, en los que la fuga de anastomosis se ha descrito como factor de riesgo independiente para la aparición de estenosis posterior ([Ahmed et al. 2017](#); [Van Heijl et al. 2010](#)). En esta serie, el tratamiento de la estenosis de la plastia ha

sido en todos los casos la dilatación endoscópica, sin ningún caso de perforación.

La morbilidad global de la serie que se presenta es del 59%, siendo las complicaciones más frecuentes las pulmonares, dato que coincide con otras grandes series de esofaguectomías (*Blencowe et al. 2012; Low et al. 2017*). Un estudio reciente que recoge las complicaciones de 2704 esofaguectomías a lo largo de dos años (de acuerdo con las definiciones del grupo ECCG) (*Low et al. 2017*), reporta una tasa global de complicaciones de hasta el 59%. En esta serie, la mayoría de las complicaciones se clasifican como Clavien-Dindo II (20,4%) y IIIa (14,2%). Estos resultados son similares a los de este trabajo, aunque con una tasa superior (Clavien-Dindo II 31,8% y IIIa 24,5%). Además, describen un 27,8% de complicaciones pulmonares. El porcentaje de neumonías es similar a la serie que se presenta (14,6% frente a 13,9%), pero existe un menor porcentaje de derrame pleural (9,9% frente a 20,8%), quilotórax (4,7% frente a 7,5%) y SDRA (1,8% frente a 22,6%) en la serie de Low respecto a la serie que se presenta. En cambio, describen una mayor incidencia de fibrilación auricular (14,5% frente a 9,6%).

Blencowe (*Blencowe et al. 2012*) en su revisión sistemática reporta unas tasas de mortalidad a 30 días del 0,0-11,1% y de mortalidad intrahospitalaria <15,4%. Incluyó las definiciones y medidas que emplearon los diferentes estudios para describir la mortalidad postoperatoria. Así, encontró 9 definiciones idénticas, adjuntas a 4 términos diferentes utilizados para describir la mortalidad. Además, no todos incluyen la mortalidad a 30 y 90 días, hecho que puede subestimar la tasa de mortalidad asociada a la esofaguectomía. En la serie publicada por Low en 2017 se describen unas cifras de mortalidad a 30 y 90 días del 2,4% y del 4,5% respectivamente. En la serie que se presenta, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es del 10,16%, a 30 días del 4,3% y a 90 días del 8%.

5.3. Resultados sobre el efecto del acondicionamiento en los resultados de morbimortalidad

En esta serie, los resultados indican que el APG no parece influir en las complicaciones de anastomosis, siendo superponibles a los reportados en la literatura. Al analizar cada una de las complicaciones por separado, se puede observar que la incidencia de complicaciones ha sido similar en ambos grupos. En primer lugar, se presentaron 14 fugas de anastomosis en 91 pacientes no acondicionados (15,4%), y 15 fugas en 97 pacientes acondicionados (15,5%). En cuanto a la necrosis de la plastia, se presentaron 3 casos en 91 pacientes no acondicionados (3,3%) y 2 casos en 97 pacientes acondicionados (2,1%). La incidencia de estenosis de la anastomosis fue de 5 casos en 91 pacientes no acondicionados (5,5%) y de 8 casos en 97 pacientes no acondicionados (8,3%). Tampoco los resultados de los análisis multivariable muestran resultados estadísticamente significativos y, aunque el valor de la OR para el APG supone factor protector para las complicaciones de la anastomosis, estos resultados no pueden extrapolarse a la población general.

De los estudios publicados acerca del APG mediante embolización percutánea, tres de ellos comparan la incidencia de complicaciones con grupos controles sin acondicionamiento ([Seiji Akiyama et al. 1998](#); [Diana et al. 2011](#); [Ghelfi et al. 2017](#)). Akiyama describe un 2% de fugas anastomóticas en 51 pacientes con acondicionamiento y un 8% en 71 pacientes que no se beneficiaron del APG. Otra serie con 57 casos ([Diana et al. 2011](#)) no encuentra diferencias estadísticamente significativas respecto al acondicionamiento sobre la incidencia de fuga anastomótica, ni tampoco en la tasa de estenosis de anastomosis. En un artículo publicado en 2017 ([Ghelfi et al. 2017](#)) en el que se comparan 46 pacientes con acondicionamiento y 13 del grupo control, el análisis multivariable muestra que el acondicionamiento resulta un factor protector para la fuga de anastomosis. Además, en este trabajo, ninguno de los pacientes que recibió el acondicionamiento presentó una fístula anastomótica que necesitara cirugía, poniendo en relevancia la posible influencia en la disminución de gravedad de esta complicación, aspecto que también apoyan los resultados de

otra serie con 97 pacientes con APG y una tasa del 7% de fugas anastomóticas, todas ellas tratadas de forma conservadora ([Miró et al. 2018](#)).

Respecto al APG mediante ligadura de los vasos por laparoscopia, ningún estudio ha conseguido diferencias estadísticamente significativas para la reducción de la tasa de fuga de anastomosis. En dos estudios ([Schröder et al. 2010](#); [Nguyen et al. 2012](#)) destacan una mayor proporción de manejo conservador de la fuga anastomótica en los pacientes que recibieron acondicionamiento. En otros dos de ellos se recoge y compara la tasa de estenosis de anastomosis ([Nguyen et al. 2012](#); [Perry et al. 2010](#)) y tampoco se describen diferencias significativas. Un estudio ([Siegal et al. 2018](#)) que evaluó la influencia del acondicionamiento laparoscópico sobre el conjunto de complicaciones anastomóticas, evidenció diferencias estadísticamente significativas con una disminución de la tasa de complicaciones y de estenosis en los pacientes en los que se realizó el APG. Pero cabe destacar que en este estudio únicamente se realiza el acondicionamiento en pacientes de alto riesgo (obesidad, enfermedad cardiovascular, tabaquismo o diabetes mal controlada), resultado que abre una nueva ruta de estudio sobre el beneficio del acondicionamiento en pacientes con alto riesgo vascular.

Diversos trabajos han determinado la influencia del APG en la gravedad de las fugas anastomóticas. Así, en estudios con acondicionamiento percutáneo, Diana y cols. ([Diana et al. 2011](#)) describen fístulas leves en todos los pacientes que lo recibieron, que pudieron ser manejadas mediante un tratamiento conservador (*stents* endoscópicos y pegamento biológico). Ghelfi ([Ghelfi et al. 2017](#)) comunica que ninguno de los pacientes en los que se acondicionó la plastia con fuga anastomótica requirió una intervención quirúrgica, datos acorde a lo publicado también con series donde se realiza el acondicionamiento por vía laparoscópica. En el mismo sentido, Nguyen y cols. ([Nguyen et al. 2012](#)), a pesar de no encontrar diferencias significativas en la tasa de complicaciones anastomóticas, reportan una tendencia a un mayor manejo exitoso de las fístulas mediante *stent* endoscópicos en el grupo de APG (88,9% frente a los 66,7% no acondicionados). Sin embargo, en el presente estudio no se han encontrado diferencias en la gravedad de las fugas anastomóticas en cuanto al manejo,

siendo el número de pacientes que ha tenido fugas tipo III según la clasificación establecida por Low en 2015 ([Low et al. 2015](#)) (que han requerido intervención quirúrgica) similar en pacientes con y sin acondicionamiento. Así, la proporción de fugas anastomóticas tipo 3 en Ivor-lewis es el mismo en pacientes acondicionados y no acondicionados. Las fugas de anastomosis a nivel cervical y a nivel torácico presentan diferencias clínicas significativas, ya que las fugas cervicales suelen evolucionar favorablemente con tratamiento conservador (curas locales). Dadas las diferencias que existen entre las cervicales y las torácicas (tanto clínicamente como en su manejo terapéutico), parece necesario, un estudio bien diseñado que analizara únicamente fugas anastomóticas torácicas o cervicales, para extraer conclusiones sólidas acerca de la influencia del acondicionamiento en la disminución de la gravedad de esta complicación, incluyendo además diferentes parámetros clínicos (analíticos, signos de sepsis, escalas clínicas...).

Una de las diferencias que existe entre ambos grupos en este estudio, es que en el grupo de pacientes con APG existe una mayor proporción de esofagectomías mediante un triple abordaje (49,4% frente a 16,4%), siendo por tanto más frecuentes en estos casos las anastomosis manuales y a nivel cervical. Pero al analizar las fugas anastomóticas por procedimiento y según el acondicionamiento, las proporciones son las mismas para los procedimientos de Ivor-Lewis y McKeown en ambos grupos. Además, el grupo de pacientes con APG también presenta una mayor proporción de esofagectomía mínimamente invasiva (41,2% en APG frente al 9,89% en no APG), aunque el tipo de abordaje no parece tener influencia en la tasa de fuga anastomótica según la bibliografía ([Surya S.A.Y. Biere et al. 2012](#); [Straatman et al. 2017](#)).

En la serie que se presenta, en la mayor parte de los casos se ha embolizado la arteria gástrica izquierda y esplénica (62%), y en el 18% de los casos se ha embolizado las 3 arterias (gástrica derecha, izquierda y esplénica), tal y como Akiyama describió en el procedimiento originalmente ([S. Akiyama et al. 1996](#)). La evidencia disponible actualmente no permite establecer conclusiones sobre el beneficio o no de la embolización de todas las arterias. En los estudios en los que se realiza el acondicionamiento isquémico laparoscópico,

las arterias interrumpidas son la arteria gástrica izquierda y la arteria esplénica, y no hay ningún caso en el que se incluya la ligadura de la arteria gástrica derecha. En cambio, en los artículos con acondicionamiento mediante embolización, la mayoría (*Isomura et al. 1999; Seiji Akiyama et al. 1998; Ghelfi et al. 2017; Miró et al. 2018*), describen el procedimiento completo descrito por Akiyama. Sin embargo, también es frecuente en todos los artículos publicados la existencia de un porcentaje de casos en los que no se realiza el procedimiento completo, porque la arteria gástrica derecha puede ser pequeña y tortuosa, presentando así dificultades para su localización y cateterización. Tampoco existen otros estudios publicados que evalúen la influencia de interrumpir o no esta arteria en este tipo de procedimientos. En este trabajo no se ha analizado la influencia de la embolización de esta arteria durante el acondicionamiento debido a las limitaciones estadísticas inherentes al tamaño muestral de la serie.

En la experiencia que se presenta en esta serie, el dolor abdominal no ha sido una complicación frecuente, únicamente relevante en un caso en el que los *coils* migraron hacia la porción distal de la arteria esplénica. No se ha podido evaluar la incidencia de infarto esplénico asintomático, ya que, a diferencia de otros estudios (*Ghelfi et al. 2017*) no se ha realizado pruebas de imagen de rutina tras el procedimiento, pero ninguno ha resultado clínicamente significativo. La complicación más grave asociada a la técnica del acondicionamiento de la serie ha sido un caso de úlcera perforada en fundus gástrico, que precisó intervención quirúrgica. También ha habido dos episodios de trombosis del miembro inferior derecho (arteria femoral común y trombosis venosa profunda), complicaciones no reportadas previamente en la literatura publicada acerca del acondicionamiento de la plastia. La perforación de la úlcera en fundus y la trombosis venosa profunda, se han considerado complicaciones por presentar relación temporal con el procedimiento y ausencia de otras causas que puedan explicarlas. Respecto a la perforación de la úlcera, es posible que el acondicionamiento haya causado un proceso isquémico mayor en el fundus y podría ser una prueba de la eficacia del acondicionamiento para causar isquemia (generalmente parcial). Es importante destacar que en este caso se embolizaron la arteria gástrica izquierda y la esplénica, por lo que sería signo indirecto de que la embolización de la arteria gástrica derecha podría no ser necesaria para

obtener efecto de isquemia en el fundus. Estas complicaciones han sido de importancia clínica por la necesidad de tratamientos invasivos como cirugía y la anticoagulación, pero en la mayoría de los casos, el manejo de las complicaciones ha sido conservador. Así, el acondicionamiento de la plastia es un procedimiento invasivo que presenta bajo riesgo de complicaciones.

Otro de los aspectos de interés en relación con el APG es definir el intervalo de tiempo que debe transcurrir desde el procedimiento hasta la esofagectomía, para permitir que el flujo sanguíneo y los tejidos del estómago se adapten a las nuevas condiciones. La mayoría de los estudios muestran tiempos de espera de aproximadamente 2-3 semanas (*Nguyen et al. 2012; Hölscher et al. 2007; Berrisford et al. 2009; Diana et al. 2011; Farran et al. 2011; Ghelfi et al. 2017; Veeramootoo et al. 2010; Wajed, Veeramootoo, and Shore 2012; Miró et al. 2018*), aunque algunos esperan únicamente 4-5 días (*Zahedi et al. 2012; Yetasook et al. 2013; Schröder et al. 2010*). Se han realizado estudios experimentales, en los que se mide la circulación del fundus y del estómago proximal después del acondicionamiento en un intervalo entre 1-90 días, comprobando que, tras una caída de la perfusión, los niveles iniciales se recuperan 2-3 semanas tras el procedimiento (*Alfabet et al. 2003; Fernando et al. 2004; Urschel et al. 1997*). El estudio que más diferencias encuentra respecto a este aspecto del acondicionamiento es el publicado por Veeramootoo (*Veeramootoo et al. 2010*), en el que los 7 pacientes en los que se realizó la cirugía 5 días después del acondicionamiento presentaron isquemia y fuga anastomótica. En cambio, la tasa de fuga para los operados quince días después del acondicionamiento fue de 5,7%. Sin embargo, otro estudio con 419 pacientes (*Schröder et al. 2010*) en los que el intervalo fue siempre de 4-5 días, la tasa de fuga anastomótica fue similar en el grupo de acondicionamiento respecto a los no acondicionados (7,6% frente a 9,4%). Un reciente metaanálisis (*Michalinos et al. 2020*) parece apoyar el empleo de intervalos más largos, ya que el análisis de subgrupos sugiere una menor probabilidad de fuga de anastomosis si el intervalo es mayor o igual a 2 semanas respecto a no realizar el acondicionamiento, pero no si el intervalo es menor a 2 semanas.

En la serie que se presenta, el tiempo medio entre el acondicionamiento y la cirugía ha sido de 24 días, basándose la técnica del acondicionamiento en la original publicada por Akiyama, que es la más empleada en el resto de los estudios. No existe una homogeneidad total en el tiempo a realizar el procedimiento antes de la cirugía, variando éste incluso dentro de cada estudio publicado, probablemente debido a la dificultad que supone la organización y coordinación de la programación quirúrgica con la actividad de los servicios de radiología intervencionista.

En la bibliografía, algunos artículos se refieren y evalúan la tasa de complicaciones mayores (definidas como grado 3 o más de la clasificación de Clavien-Dindo) diferentes a las definidas para la anastomosis. Un artículo ([Diana et al. 2011](#)) que compara 19 pacientes con APG frente a 38 del grupo control, obtuvo un 37% de complicaciones mayores en el grupo de acondicionamiento y un 34% en pacientes no acondicionados. Otro estudio ([Siegal et al. 2018](#)) refiere una disminución global de la tasa de complicaciones en los pacientes con APG, pero no encuentra diferencias significativas en complicaciones pulmonares o cardiacas. En el presente trabajo, considerando complicaciones mayores aquellas clasificadas como IIIb-V de la clasificación de Clavien-Dindo, los pacientes del grupo del acondicionamiento presentaron una tasa de complicaciones mayores menor, 33,3% frente al 42% de los pacientes que no lo recibieron. En la serie de este trabajo, el acondicionamiento de la plastia no ha alcanzado significación estadística en el estudio de la tasa de complicaciones pulmonares y para la aparición de fibrilación auricular. Dado que en el grupo de pacientes con APG hay una mayor proporción de cirugía mínimamente invasiva, el abordaje ha sido incluido en el análisis multivariable como variable controladora, y así neutralizar el efecto que este abordaje haya podido tener en la disminución de las complicaciones. Dado que este tipo de complicaciones, en ocasiones son secundarias a la presencia de fuga anastomótica o necrosis, una reducción en la incidencia de estos eventos podría tener impacto en la tasa de estas complicaciones generales. Acorde a ello se ha observado que la mortalidad por complicaciones postoperatorias es menor en pacientes acondicionados (7,2%) que en pacientes no acondicionados (14,3%). Estos resultados podrían explicarse por la influencia que pueda tener el

acondicionamiento en la gravedad de las complicaciones de la anastomosis. Por otra parte, la introducción de la cirugía mínimamente invasiva con una reducción de las complicaciones pulmonares podría actuar como factor que disminuyera también la mortalidad.

5.4. Resultados del estudio de otros factores de riesgo para fuga de anastomosis

En el estudio que se presenta, la anastomosis torácica se relacionó de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de fuga de anastomosis. Una menor tensión en la anastomosis y un menor recorrido de la plastia, evitando su paso por el estrecho torácico superior, son los factores que pueden explicar el hecho de que las anastomosis torácicas se relacionen con una menor tasa de fístulas en comparación con las cervicales. También se relacionaron con una mayor probabilidad de fuga anastomótica la presencia de insuficiencia renal, y de forma no significativa el índice de Charlson, que evalúa la presencia de varias comorbilidades como la insuficiencia renal, diabetes mellitus o enfermedad vascular. En cambio, no se asoció con una mayor tasa de fuga de anastomosis la QRT preoperatoria.

Los factores de riesgo relacionados con la fuga de anastomosis han sido investigados en múltiples series, pudiendo clasificarse en aquellos inherentes a la técnica quirúrgica (*S. S A Y Biere et al. 2011; S. R. Markar et al. 2013; Maxime D. Slooter et al. 2019*), la comorbilidad asociada de los pacientes (*Kassis et al. 2013; Van Daele et al. 2016*) y el tipo y volumen de patología tratada en el centro hospitalario (*S. R. Markar et al. 2012; Salfity et al. 2019*). En una revisión que incluye 7595 esofagectomías de una base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de EEUU (*Kassis et al. 2013*), se relacionaron con la fuga de anastomosis la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la obesidad, el fallo cardiaco, la coronariopatía, enfermedad vascular, y el tipo de esofagectomía practicada.

Diversos estudios no aleatorizados han reportado un incremento en la morbimortalidad quirúrgica en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia (*Hagry et al. 2003; Juloori et al. 2014*). Juloori y cols.

estudiaron la influencia de la posición de la anastomosis en el área irradiada, y encontraron que la tasa de fuga anastomótica fue significativamente mayor cuando la anastomosis se posiciona en esta zona. En un metaanálisis de los factores de riesgo de fuga de anastomosis (*Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020*), que incluye 174 estudios y 74226 esofaguectomías, el uso de diversas formas de tratamiento neoadyuvante (quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia) no se ha asociado con la tasa de fuga de anastomosis, acorde a los resultados presentados en este trabajo.

Además, otros trabajos han estudiado la influencia de factores técnicos en la integridad de la anastomosis. Un metaanálisis y revisión sistemática que incluye 48 estudios (*S. R. Markar et al. 2013*), no encontró diferencias significativas en la tasa de complicaciones anastomóticas al comparar anastomosis mecánica o manual, cirugía mínimamente invasiva o reconstrucción con plastia gástrica; pero sí evidenció diferencias para la fuga de anastomosis en localización cervical (13,6%) o torácica (2,9%). Según los datos publicados en la literatura (*Klink et al. 2012*), las anastomosis torácicas son más seguras por tener menos fístulas, menos parálisis del nervio recurrente y menor estancia hospitalaria (*Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020*).

En los últimos años, se ha implementado el uso de técnicas de fluorescencia con verde de indocianina para la valoración de la perfusión de la plastia en la cirugía del cáncer de esófago (*Yukaya et al. 2015; Zehetner et al. 2015; Ohi et al. 2017; Maxime D. Slooter et al. 2019*), permitiendo identificar zonas con inadecuada vascularización y pudiendo realizar así la anastomosis en zonas más seguras. Ohi y cols. (*Ohi et al. 2017*) publican una serie con 120 pacientes en los que el uso de esta técnica (para seleccionar la zona de anastomosis) se asocia con una reducción de la tasa de fuga de anastomosis. Un metaanálisis que incluye 22 artículos (*Maxime D. Slooter et al. 2019*) en los que se evalúa la perfusión de la plastia, aporta resultados satisfactorios, mostrando una reducción en la fuga de anastomosis y necrosis de la plastia en los pacientes en los que se utilizó el verde de indocianina intraoperatorio.

Por último, un creciente número de artículos destaca la importancia de que esta patología sea tratada en centros de alto volumen y con experiencia, lo cual favorecerá la obtención de mejores resultados quirúrgicos y oncológicos (*Metzger et al. 2004; Finks, Osborne, and Birkmeyer 2011; Brusselaers, Mattsson, and Lagergren 2014; Salfity et al. 2019*). En una revisión retrospectiva que incluye 23751 esofagectomías (*Fuchs et al. 2017*), los resultados del análisis multivariante revelaron que los hospitales de alto volumen tuvieron un efecto protector para la mortalidad peroperatoria total. Además, en el análisis por subgrupos, la mortalidad en hospitales de bajo y intermedio volumen fue elevada al compararla con los hospitales de alto volumen, (*Metzger et al. 2004*) considerándose que un centro con más de 20 esofagectomías al año puede alcanzar una reducción significativa de la mortalidad postoperatoria. El metaanálisis de Brusselaers (*Brusselaers, Mattsson, and Lagergren 2014*) también enfatiza en la importancia de concentrar los casos en un único cirujano.

5.5. Estudios de supervivencia

5.5.1. Estudio global de la supervivencia

La supervivencia global del cáncer de esófago publicada en algunos estudios es del 19% a 5 años (*Anderson et al. 2015; Siegel, Miller, and Jemal 2019*). El estudio EURO CARE-5 (*Anderson et al. 2015*) arroja información de la supervivencia del cáncer de esófago sobre 29 países (Europa, Irlanda y Reino Unido) y describen supervivencias bajas para el cáncer de esófago en Europa, con una supervivencia al año y a los 5 años del 40% y del 12% respectivamente. Este estudio incluye todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago, independientemente del estadio y del tratamiento que hayan recibido.

El estudio europeo CROSS (*Shapiro et al. 2015*) arroja cifras de supervivencia media de 48 meses para el grupo de tratamiento neoadyuvante seguido de esofagectomía (siendo de 43 meses para adenocarcinomas y de 81 meses para carcinomas escamosos), tras un periodo de seguimiento de 84 meses. El estudio MAGIC (*Cunningham et al. 2006*), con una media de seguimiento de 4 años, muestra cifras de supervivencia a 5 años del 36% frente

al 23% de pacientes que no reciben régimen de QT perioperatorio. Otro estudio prospectivo aleatorizado sobre el tratamiento neoadyuvante (*Von Döbeln et al. 2019*), que incluye 90 pacientes con tratamiento con quimioradioterapia y 91 pacientes con quimioterapia reporta supervivencia a 5 años del 42,4% y del 39,2% respectivamente (en ambos grupos 65% de adenocarcinomas y 30% de carcinomas escamosos).

En la serie que se presenta, la probabilidad de supervivencia a los 5 años es del 48%, con un tiempo medio de seguimiento de 35 meses, y una mediana de supervivencia global de 53 meses, habiendo recibido tratamiento con quimioterapia perioperatoria o quimioradioterapia preoperatoria el 80% de los pacientes.

Estas cifras difieren de forma importante de las cifras de supervivencia publicadas en los países asiáticos. Un estudio reciente de registro del cáncer de esófago en Japón (*Watanabe et al. 2021*) describe tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes sometidos a esofagectomía del 59,3% (el 87,8% de estos son carcinomas escamosos y la mayoría estadio IA), localizándose la mayor parte de ellos en el tercio medio esofágico. Los programas de screening para cáncer esofagogástrico mejoran sustancialmente el diagnóstico precoz y el pronóstico del cáncer de esófago en estos países, por lo que los resultados no pueden ser comparables con las series europeas.

5.5.2. Influencia de la fuga anastomótica en la supervivencia

El impacto de la fuga de anastomosis en la supervivencia del cáncer de esófago ha sido discutido en la literatura. Diversos artículos han reportado que la fuga de anastomosis se asocia a una peor supervivencia a largo plazo (*M. Rutegård et al. 2012; S. Markar et al. 2015; Fransen et al. 2020*), mientras que otros no han encontrado diferencias significativas en este aspecto (*Xia et al. 2013; Baba et al. 2016; S. K. Kamarajah et al. 2020*). En un metaanálisis acerca de la supervivencia con más de 70000 pacientes (*Sivesh K. Kamarajah, Boyle, et al. 2020*), la presencia de fuga de anastomosis no se asoció con una reducción de la supervivencia a largo plazo, pero sí se asociaron de forma significativa con

una peor supervivencia la presencia de complicaciones postoperatorias y neumonía, de acuerdo a lo publicado en otros dos estudios en 2016 ([Baba et al. 2016](#); [Yamashita et al. 2016](#)).

Markar ([S. Markar et al. 2015](#)) aporta una serie con 2439 pacientes operados de cáncer de esófago en los que se estudian los efectos de la fuga anastomótica en la supervivencia a largo plazo y en la recurrencia oncológica. Así, la fuga grave se asocia con una reducción significativa de la media de supervivencia (35,8 meses frente a 54,8 meses, $p=0,002$) y supervivencia libre de enfermedad (34 vs 47,9 meses $p=0,005$), además de una mayor recurrencia locorregional y a distancia.

Otro metaanálisis ([Gujjuri, Kamarajah, and Markar 2021](#)), que incluye 19 estudios y 9885 pacientes, concluye que la mortalidad a 30 días es mayor en pacientes que presentan esta complicación, y que la supervivencia a largo plazo se reduce tras la fuga anastomótica, especialmente en centros de bajo volumen. En el estudio oncológico, destaca que la recurrencia local es significativamente mayor en pacientes con fuga anastomótica y complicaciones grados 3-4 según la clasificación de Clavien-Dindo, aunque esto no se asocia con una peor supervivencia libre de enfermedad.

Estas discrepancias entre los diferentes estudios pueden ser debidas a diferencias entre los pacientes incluidos, métodos para evaluar las complicaciones postoperatorias o diferencias en el seguimiento, pero parece evidente, que la presencia de complicaciones, de una forma o de otra, empeora el pronóstico a corto y largo plazo.

En el actual trabajo, la fuga anastomótica en el postoperatorio se asocia a peor pronóstico, de forma independiente al resto de factores, empeorando la tasa de supervivencia de los pacientes que la padecen.

Las causas por las que las complicaciones postoperatorias empeoran el pronóstico oncológico no están dilucidadas, habiéndose postulado diferentes teorías. Así, basado en estudios de cáncer colorrectal, se ha sugerido que las

células cancerosas pueden migrar de la luz intestinal y producir una siembra como consecuencia de la fuga anastomótica (*Ptok et al. 2007*). También se ha relacionado con la inmunosupresión que concurre con la cirugía, las complicaciones postoperatorias y las transfusiones (*M. Rutegård et al. 2012*). Otras hipótesis alternativas son un margen oncológico inadecuado, lesiones satélites en la submucosa fuera del campo de la radiación y de la cirugía, o una cirugía radical incompleta.

5.5.3. Supervivencia de la serie respecto al acondicionamiento

En este trabajo se ha analizado la supervivencia de los pacientes respecto al acondicionamiento, resultando una mejor supervivencia con significación estadística en los pacientes que recibieron el APG. Además, la supervivencia respecto a la fuga anastomótica y el acondicionamiento también arroja resultados favorables, mostrando los pacientes acondicionados una mejor supervivencia tanto si tienen fuga anastomótica como si no, respecto a los no acondicionados. A pesar de que no se ha encontrado significación estadística entre la tasa de fuga o complicaciones de anastomosis, en el grupo de pacientes con APG se han registrado complicaciones más leves y una menor mortalidad postoperatoria. Además, al analizar la mortalidad en las fugas anastomóticas, ésta en el grupo de pacientes con APG es menor (13% frente a 69,2%). Estos resultados podrían deberse a una disminución de la gravedad de esta complicación, por una mejora de la vascularización por el acondicionamiento que facilitara la cicatrización. Por otra parte, no se puede descartar que, debido a que se trata de una serie larga de pacientes y que la mayoría de los pacientes del grupo APG son de un periodo diferente al grupo sin APG, la mejora de la supervivencia se deba a cambios en el manejo de las complicaciones, la introducción de la MIE o al cambio en la tasa de fallo en el rescate (*failure to rescue hospital mortality*) (*Busweiler et al. 2017*) que pueda haber acontecido con el tiempo.

En cuanto a los datos de la estadificación tumoral anatomopatológica de la serie, que podrían confundir los resultados de la supervivencia respecto al acondicionamiento, se puede observar que tanto en el estadio global (I, II, III),

como el estadiaje T y N, no existen diferencias entre los pacientes con y sin APG. En el grupo de pacientes con APG, se observaron un 24,7% estadio I, un 22,7% estadio II, y un 34% estadio II. En el grupo de pacientes que no recibieron el APG, un 25,3% fueron estadio I, un 25% estadio II y un 29,7% estadio III. El estadio T más frecuente fue el T3, igual en ambos grupos. El estadio N más frecuente fue el N0 (58,5%), también igual en ambos grupos.

Al realizar la regresión de Cox, se ha incluido otros factores como variables controladoras (incluyendo el año de la intervención) obteniendo como resultado que el acondicionamiento deja de tener significación estadística. Sí se ha obtenido significación estadística con una peor supervivencia la presencia de fuga anastomótica, el tratamiento con QRT, el índice de Charlson y la transfusión. La QRT se asocia con peor supervivencia porque los pacientes que recibieron este tratamiento presentan estadios tumorales al diagnóstico más avanzados, siendo en este grupo un 72,2% de N+, un 63,3% T3 y un 25,8% T4. El índice de Charlson también se asocia a peor pronóstico, concluyendo que un mayor índice de Charlson comporta más comorbilidad y riesgo de mortalidad. La transfusión perioperatoria se ha relacionado en la literatura con un peor pronóstico en la cirugía oncológica. Se le ha atribuido un efecto inmunomodulador, debido a su efecto sobre los linfocitos T ([Vamvakas and Blajchman 2007](#)). En una serie con 565 esofagectomías, la transfusión perioperatoria se relacionó con una mayor tasa de recurrencia, así como con una peor supervivencia global ([Reeh et al. 2017](#)). En cambio, en un estudio más reciente que incluye 435 esofagectomías, concluyen que las transfusiones no impactaron en los resultados oncológicos ([Kammili et al. 2021](#)). En el presente estudio la transfusión perioperatoria sí se relacionó con una peor supervivencia en la regresión de Cox. Es importante destacar que, con el aumento de la evidencia de la posible influencia negativa de las transfusiones, con los años los criterios para transfundir han sido más restrictivos, y una tendencia a la disminución de las transfusiones se ha observado en los estudios publicados en la literatura ([Ecker et al. 2016](#)).

Aún así, hay factores que puedan suponer sesgos respecto a la mejoría de la supervivencia con el acondicionamiento (debido al carácter retrospectivo del estudio), como son la mejoría de las técnicas anestésicas y manejo

perioperatorio de los pacientes con el paso de los años, así como una mejoría en las técnicas endoscópicas para el tratamiento conservador de las fugas anastomóticas.

5.6. Consideraciones acerca de la metodología del estudio y de la literatura publicada

El cáncer de esófago presenta una baja incidencia en nuestro medio, lo que supone una dificultad para establecer estudios unicéntricos con un tamaño muestral elevado y, sobre todo, con un número elevado de fugas de anastomosis. Esto lleva, en muchas ocasiones, a la realización de estudios multicéntricos que presentan limitaciones, como son la variedad de las técnicas quirúrgicas, el factor cirujano, el volumen de pacientes, la evaluación patológica de las piezas quirúrgicas, manejo anestésico peroperatorio, y tiempos de seguimiento, mostrando los metaanálisis publicados en este campo una elevada heterogeneidad (*Sivesh K. Kamarajah, Lin, et al. 2020; Michalinos et al. 2020*).

La fuga de anastomosis es una complicación multifactorial, dependiente del cirujano y de la técnica quirúrgica de forma importante, lo cual dificulta la homogeneidad real entre estudios a la hora de evaluar factores fundamentales para la investigación de las complicaciones de la anastomosis (técnica quirúrgica, factor cirujano, manejo de las complicaciones).

Partiendo de esta base, el estudio del acondicionamiento de la plastia aporta una dificultad añadida. En este procedimiento, van implícitos múltiples factores que pueden variar y que son heterogéneos entre estudios, lo cual hace que sea difícil establecer conclusiones y comparaciones. Así, varían la técnica (laparoscópico o percutáneo), el tiempo entre acondicionamiento y anastomosis, número de arterias embolizadas y la técnica quirúrgica realizada posteriormente (anastomosis a nivel cervical o torácico), lo cual dificulta en gran medida el estudio.

Por otro lado, el tamaño muestral necesario para evidenciar el efecto del acondicionamiento con una tasa de fuga anastomótica publicada en la literatura

de aproximadamente del 10% sería muy elevado y difícil de conseguir en un único centro de nuestro país durante un corto periodo de tiempo. Así, utilizando la aproximación de ARCSINUS, si se acepta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, sería necesario incluir en el estudio 276 sujetos en cada grupo (pacientes acondicionados y no acondicionados) para detectar como estadísticamente significativa la posible diferencia entre los porcentajes estimados para cada grupo: 13% de fugas anastomóticas para el grupo de acondicionados y 22% para el de no acondicionados, estimando una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

Un metaanálisis publicado en 2020 ([Michalinos et al. 2020](#)) enumera los posibles sesgos que presentan los estudios publicados acerca del acondicionamiento. Así, se trata en su mayoría de estudios no aleatorizados, retrospectivos y unicéntricos, con unos resultados definidos y categorizados de forma diferentes entre ellos (tanto la fístula como la gravedad de la misma), incluyendo diferentes técnicas quirúrgicas. Estas características limitan la obtención de resultados globales, y favorecen la interpretación individual de cada uno de los estudios para valorar el efecto del acondicionamiento.

Las limitaciones de este estudio son similares a los estudios previamente publicados, incluyéndose los sesgos asociados a los estudios retrospectivos, como posibles errores en la recogida de datos y sesgos de selección. Dada la baja incidencia de esta patología en nuestro medio, ha sido necesario un largo periodo para obtener un número amplio de pacientes y eventos a estudio (fístulas anastomóticas, necrosis y estenosis). Por ello, es inevitable que ciertos cambios se hayan aplicado a lo largo del tiempo, como son la introducción de la cirugía mínimamente invasiva, los tratamientos oncológicos perioperatorios, o cambios en las técnicas anestésicas. Considerando este sesgo, se ha incluido el año de la intervención como variable en el análisis multivariante, no obteniendo significación estadística para ello, aunque no puede ser descartada su influencia en los resultados de la serie con total seguridad. Respecto al análisis estadístico, el tamaño muestral también ha limitado el número de variables posibles a incluir en el análisis multivariable.

Los resultados de este estudio no son extrapolables al resto de la población, pero aportan información importante aplicable en nuestro medio. Además, se trata de una de las series que mayor número de pacientes acondicionados por embolización percutánea y pacientes controles incluye, lo que le concede valor a la literatura publicada sobre esta línea de investigación.

Es necesario destacar que este estudio presenta las ventajas de los estudios unicéntricos. Se trata de una serie grande de pacientes con cáncer de esófago, tratados con uniformidad de criterios médicos y quirúrgicos, equipos de especialistas, en un centro de alto volumen quirúrgico y con experiencia contrastada en el manejo del cáncer de esófago. Esto permite una mejor evaluación y manejo de las complicaciones de la anastomosis, con uniformidad de criterios. Además, se han clasificado las complicaciones siguiendo el consenso internacional publicado en 2015 ([Low et al. 2015](#)), lo que aporta nuevos datos al campo de estudio de la cirugía del cáncer de esófago. El porcentaje de pérdida de seguimiento es bajo (6,9%), lo que ha permitido incluir también estudios de supervivencia para evaluar los resultados del pronóstico oncológico.

Por último, hay variables de interés que no se han podido recoger en su totalidad. En cuanto a la morbilidad postoperatoria, no se ha recogido la parálisis recurrencial, siendo esta una complicación descrita en muchas series de esofagectomía. Para completar el estudio de la supervivencia, datos del estudio anatomopatológico como el grado histológico o la invasión vascular linfática o perineural, no se han podido recoger en todos los pacientes.

En definitiva, con los datos aportados por el presente trabajo, no se puede concluir que el acondicionamiento sea un factor independiente que disminuya las complicaciones de la anastomosis. La influencia del acondicionamiento isquémico de la plastia y de las fugas anastomóticas en la supervivencia a largo plazo es un campo de estudio en el que no se ha profundizado hasta la fecha, y que probablemente requiera una mayor atención. Dado que el acondicionamiento es un procedimiento invasivo no exento de riesgos, la posibilidad de realizarlo en pacientes con un riesgo aumentado de fuga de

anastomosis (estudios vasculares, factores de riesgo cardiovascular...) podría disminuir las complicaciones del procedimiento. La introducción en los últimos años del estudio intraoperatorio de la vascularización de la plastia (técnicas de flujometría, y en concreto, el uso del verde de indocianina) abre la posibilidad de combinar estos procedimientos mejorando así la confección de la plastia y aportando mayor seguridad en la realización de la anastomosis esofagogástrica, planteándose el diseño de un estudio experimental para valorar la vascularización de plastia gástrica mediante el empleo de fluorescencia con verde de indocianina, en pacientes acondicionados y no acondicionados.

6. CONCLUSIONES

Por tanto, las conclusiones que se extraen de este estudio son:

- 1.- No se observan diferencias en el tipo de fuga anastomótica ni en la probabilidad global de complicaciones anastomóticas en los pacientes en los que se realiza acondicionamiento de la plastia.
- 2.- En relación con los posibles factores de riesgo asociado con las complicaciones anastomóticas, las anastomosis cervicales presentan una mayor probabilidad de complicaciones de forma estadísticamente significativa, el abordaje transhiatal presenta un mayor riesgo de fuga de anastomosis en comparación con otras técnicas, y la insuficiencia renal supone un factor de riesgo para la fuga de anastomosis.
- 3.- El acondicionamiento de la plastia es un procedimiento no exento de riesgos, con una morbilidad asociada del 3%, debida a complicaciones trombóticas y necrosis con perforación del fundus gástrico.
- 4.- Los pacientes acondicionados han tenido una supervivencia mayor, de forma estadísticamente significativa, y se han registrado complicaciones más leves y una menor mortalidad postoperatoria. Además, se han relacionado con una peor supervivencia de forma estadísticamente significativa la presencia de fuga de anastomosis, la QRT, un mayor índice de Charlson y la transfusión perioperatoria.
- 5.- Los pacientes que presentan fuga de anastomosis en el postoperatorio presentan una peor supervivencia, tanto a corto como a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, Zuhair, Jessie A. Elliott, Sinead King, Claire L. Donohoe, Narayanasamy Ravi, and John V. Reynolds. 2017. "Risk Factors for Anastomotic Stricture Post-Esophagectomy with a Standardized Sutured Anastomosis." *World Journal of Surgery* 41 (2): 487–97.
<https://doi.org/10.1007/s00268-016-3746-0>.
- Ajani, Jaffer A, Thomas A D'Amico, David J Bentrem, Joseph Chao, Carlos Corvera, Prajnan Das, Crystal S Denlinger, et al. 2019. "Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 17 (7): 855–83.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0033>.
- Akiyama, Hiroshi, HIKARU Miyazono, MASAHIKO Tsurumaru, CHIAKI Hashimoto, and TAKESHI Kawamura. 1978. "Use of the Stomach as an Esophageal Substitute." *Annals of Surgery* 188 (5): 606–10.
<https://doi.org/10.1097/00000658-197811000-00004>.
- Akiyama, Hiroshi, Masahiko Tsurumaru, Harushi Udagawa, and Yoshiaki Kajiyama. 1994. "Radical Lymph Node Dissection for Cancer of the Thoracic Esophagus." *Annals of Surgery* 220 (3): 364–73.
<https://doi.org/10.1097/00000658-199409000-00012>.
- Akiyama, S., S. Ito, H. Sekiguchi, M. Fujiwara, J. Sakamoto, K. Kondo, Y. Kasai, K. Ito, and H. Takagi. 1996. "Preoperative Embolization of Gastric Arteries for Esophageal Cancer." *Surgery* 120 (3): 542–46.
[https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80075-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80075-4).
- Akiyama, Seiji, Yasuhiro Kodera, Hiroyuki Sekiguchi, Yasushi Kasai, Ken Kondo, Katsuki Ito, and Hiroshi Takagi. 1998. "Preoperative Embolization Therapy for Esophageal Operation." *Journal of Surgical Oncology* 69 (4): 219–23. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199812\)69:4<219::AID-JSO5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199812)69:4<219::AID-JSO5>3.0.CO;2-7).
- Al-Batran, Salah Eddin, Ralf D. Hofheinz, Claudia Pauligk, Hans Georg Kopp, Georg Martin Haag, Kim Barbara Luley, Johannes Meiler, et al. 2016. "Histopathological Regression after Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil or Capecitabine in Patients with Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4-AIO)." *The Lancet*

- Oncology* 17 (12): 1697–1708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).
- Al-Rawi, Omar Y., Stephen H. Pennefather, Richard D. Page, Ishani Dave, and Glen N. Russell. 2008. “The Effect of Thoracic Epidural Bupivacaine and an Intravenous Adrenaline Infusion on Gastric Tube Blood Flow during Esophagectomy.” *Anesthesia and Analgesia* 106 (3): 884–87. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318164f153>.
- Alfabet, Charles, Edna Frasson De Souza Montero, Luís Fernando Paes Leme, Viviane S. Higashi, Celso F.C. Sallum Fo, Djalma José Fagundes, and Paulo Oliveira Gomes. 2003. “Progressive Gastric Perfusion in Rats: Role of Ischemic Conditioning.” *Microsurgery* 23 (5): 513–16. <https://doi.org/10.1002/micr.10164>.
- Altorki, Nasser K., Xi Kathy Zhou, Brendon Stiles, Jeffrey L. Port, Subroto Paul, Paul C. Lee, and Madhu Mazumdar. 2008. “Total Number of Resected Lymph Nodes Predicts Survival in Esophageal Cancer.” *Annals of Surgery* 248 (2): 221–26. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817bbe59>.
- Anderson, L A, A Tavilla, H Brenner, S Luttmann, C Navarro, A T Gavin, B Holleccek, et al. 2015. “Survival for Oesophageal, Stomach and Small Intestine Cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO CARE-5.” *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 51 (15): 2144–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.026>.
- Athanasiou, Antonios, Mairead Hennessy, Eleftherios Spartalis, Benjamin H L Tan, and Ewen A Griffiths. 2019. “Conduit Necrosis Following Esophagectomy: An up-to-Date Literature Review.” *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 11 (3): 155–68. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i3.155>.
- Baba, Yoshifumi, Naoya Yoshida, Hironobu Shigaki, Masaaki Iwatsuki, Yuji Miyamoto, Yasuo Sakamoto, Masayuki Watanabe, and Hideo Baba. 2016. “Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients with Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-Institution Study.” *Annals of Surgery* 264 (2): 305–11. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001510>.
- Barbetta, Arianna, Meier Hsu, Kay See Tan, Dessislava Stefanova, Koby Herman, Prasad S. Adusumilli, Manjit S. Bains, et al. 2018. “Definitive

- Chemoradiotherapy versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage II to III Esophageal Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 155 (6): 2710-2721.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.01.086>.
- Berger, Adam C, Aaron Bloomenthal, Benny Weksler, Nathaniel Evans, Karen A Chojnacki, Charles J Yeo, and Ernest L Rosato. 2011. "Oncologic Efficacy Is Not Compromised, and May Be Improved with Minimally Invasive Esophagectomy." *Journal of the American College of Surgeons* 212 (4): 560–66; discussion 566-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.042>.
- Berrisford, Richard G., Darmarajah Veeramootoo, Rajeev Parameswaran, Rakesh Krishnadas, and Shahjehan A. Wajed. 2009. "Laparoscopic Ischaemic Conditioning of the Stomach May Reduce Gastric-Conduit Morbidity Following Total Minimally Invasive Oesophagectomy." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 36 (5): 888–93.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.01.055>.
- Biere, S. S A Y, K. W. Maas, M. A. Cuesta, and D. L. Van Der Peet. 2011. "Cervical or Thoracic Anastomosis after Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Digestive Surgery* 28 (1): 29–35.
<https://doi.org/10.1159/000322014>.
- Biere, Surya S.A.Y., Mark I. Van Berge Henegouwen, Kirsten W. Maas, Luigi Bonavina, Camiel Rosman, Josep Roig Garcia, Suzanne S. Gisbertz, et al. 2012. "Minimally Invasive versus Open Oesophagectomy for Patients with Oesophageal Cancer: A Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 379 (9829): 1887–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60516-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60516-9).
- Blencowe, Natalie S., Sean Strong, Angus G K McNair, Sara T. Brookes, Tom Crosby, S. Michael Griffin, and Jane M. Blazeby. 2012. "Reporting of Short-Term Clinical Outcomes after Esophagectomy: A Systematic Review." *Annals of Surgery* 255 (4): 658–66.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182480a6a>.
- Bludau, Marc, Arnulf H. Hölscher, Daniel Vallböhmer, Christian Gutschow, and Wolfgang Schröder. 2010. "Ischemic Conditioning of the Gastric Conduit Prior to Esophagectomy Improves Mucosal Oxygen Saturation." *Annals of*

- Thoracic Surgery* 90 (4): 1121–26.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.06.003>.
- Booka, Eisuke, Hiroya Takeuchi, Tomohiko Nishi, Satoru Matsuda, Takuji Kaburagi, Kazumasa Fukuda, Rieko Nakamura, et al. 2015. “The Impact of Postoperative Complications on Survivals after Esophagectomy for Esophageal Cancer.” *Medicine (United States)* 94 (33): e1369.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001369>.
- Boshier, P. R., N. Marczin, and G. B. Hanna. 2015. “Pathophysiology of Acute Lung Injury Following Esophagectomy.” *Diseases of the Esophagus* 28 (8): 797–804. <https://doi.org/10.1111/dote.12295>.
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, R Siegel, Lindsey Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA: A Journal for Clinicians* 00 (00): 1–31.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Brusselaers, Nele, and Jesper Lagergren. 2017. “The Charlson Comorbidity Index in Registry-Based Research.” *Methods of Information in Medicine* 56 (5): 401–6. <https://doi.org/10.3414/ME17-01-0051>.
- Brusselaers, Nele, Fredrik Mattsson, and Jesper Lagergren. 2014. “Hospital and Surgeon Volume in Relation to Long-Term Survival after Oesophagectomy: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Gut* 63 (9): 1393–1400. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306074>.
- Busweiler, L. A., D. Henneman, J. L. Dikken, M. Fiocco, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. Wijnhoven, R. van Hillegersberg, et al. 2017. “Failure-to-Rescue in Patients Undergoing Surgery for Esophageal or Gastric Cancer.” *European Journal of Surgical Oncology* 43 (10): 1962–69.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.07.005>.
- Chiu, Y. C., C. C. Hsu, K. W. Chiu, S. K. Chuah, C. S. Changchien, K. L. Wu, and Y. P. Chou. 2004. “Factors Influencing Clinical Applications of Endoscopic Balloon Dilation for Benign Esophageal Strictures.” *Endoscopy* 36 (7): 595–600. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814520>.
- Collard, Jean Marie, Benoit Lengele, Jean Bernard Otte, and Paul Jacques Kestens. 1996. “En Bloc and Standard Esophagectomies by Thoracoscopy.” *Annals of Thoracic Surgery* 61 (2): 769–70.

[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00951-5](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00951-5).

- Cuenca-Abente, Federico, Ahmad Assalia, Gianmattia del Genio, Tomasz Rogula, David Nocca, Kazuki Ueda, and Michel Gagner. 2008. "Laparoscopic Partial Gastric Transection and Devascularization in Order to Enhance Its Flow." *Annals of Surgical Innovation and Research* 2: 1–4. <https://doi.org/10.1186/1750-1164-2-3>.
- Cunningham, David, William H. Allum, Sally P. Stenning, Jeremy N. Thompson, Cornelis J.H. Van de Velde, Marianne Nicolson, J. Howard Scarffe, et al. 2006. "Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer." *New England Journal of Medicine* 355 (1): 11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
- Daele, Elke Van, Dirk Van De Putte, Wim Ceelen, Yves Van Nieuwenhove, and Piet Pattyn. 2016. "Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leakage after Ivor Lewis Oesophagectomy." *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 22 (1): 32–37. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv276>.
- Dasari, Bobby V.M., David Neely, Andrew Kennedy, Gary Spence, Paul Rice, Eamon Mackle, and Emmanuel Epanomeritakis. 2014. "The Role of Esophageal Stents in the Management of Esophageal Anastomotic Leaks and Benign Esophageal Perforations." *Annals of Surgery* 259 (5): 852–60. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000564>.
- Davis, Peter A. 2003. "Colonic Interposition After Esophagectomy for Cancer." *Archives of Surgery* 138 (3): 303. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.3.303>.
- Deng, Xu-feng, Quan-xing Liu, Dong Zhou, Jia-xin Min, and Ji-gang Dai. 2015. "Hand-Sewn vs Linearly Stapled Esophagogastric Anastomosis for Esophageal Cancer: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 21 (15): 4757–64. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4757>.
- Dhar, Shymal C., and G. Ian Taylor. 1999. "The Delay Phenomenon: The Story Unfolds." *Plastic and Reconstructive Surgery* 104 (7): 2079–91. <https://doi.org/10.1097/00006534-199912000-00021>.
- Diana, Michele, Martin Hbner, Henri Vuilleumier, Pierre Bize, Alban Denys, Nicolas Demartines, and Markus Schfer. 2011. "Redistribution of Gastric Blood Flow by Embolization of Gastric Arteries before Esophagectomy." *Annals of Thoracic Surgery* 91 (5): 1546–51.

- <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.01.081>.
- Dindo, Daniel, Nicolas Demartines, and Pierre-Alain Clavien. 2004. "Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey." *Annals of Surgery* 240 (2): 205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- Döbeln, G. A. Von, F. Klevebro, A. B. Jacobsen, H. O. Johannessen, N. H. Nielsen, G. Johnsen, I. Hatlevoll, et al. 2019. "Neoadjuvant Chemotherapy versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: Long-Term Results of a Randomized Clinical Trial." *Diseases of the Esophagus* 32 (2): 1–11. <https://doi.org/10.1093/dote/doy078>.
- Dresner, S. M., and S. M. Griffin. 2000. "Pattern of Recurrence Following Radical Oesophagectomy with Two-Field Lymphadenectomy." *British Journal of Surgery* 87 (10): 1426–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01541.x>.
- Ecker, Brett L., Kristina D. Simmons, Salman Zaheer, Sarah Lucy C. Poe, Edmund K. Bartlett, Jeffrey A. Drebin, Douglas L. Fraker, Rachel R. Kelz, Robert E. Roses, and Giorgos C. Karakousis. 2016. "Blood Transfusion in Major Abdominal Surgery for Malignant Tumors: A Trend Analysis Using the National Surgical Quality Improvement Program." *JAMA Surgery* 151 (6): 518–25. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.5094>.
- El-Eishi, H.I., S.F. Ayoub, and M. Abd-el-Khalek. 1973. "The Arterial Supply of the Human Stomach." *Cells Tissues Organs* 86 (3–4): 565–80. <https://doi.org/10.1159/000144144>.
- Escrig, Javier, Fernando Mingol, Roberto Martí, José Puche, Ramón Trullenque, José Antonio Barreras, Francisco Asencio, et al. 2017. "Resultados Iniciales Del Registro de Carcinomas Esófago-Gástricos de La Comunidad Valenciana." *Cirugía Española* 95 (8): 428–36. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.07.004>.
- Famiglietti, Amber, John F Lazar, Hayley Henderson, Margaret Hamm, Stefanie Malouf, Marc Margolis, Thomas J Watson, and Puja Gaur Khaitan. 2020. "Management of Anastomotic Leaks after Esophagectomy and Gastric Pull-Up." *Journal of Thoracic Disease* 12 (3): 1022–30. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.15>.

- Farran, L., M. Miro, E. Alba, C. Bettonica, H. Aranda, M. Galan, and A. Rafecas. 2011. "Preoperative Gastric Conditioning in Cervical Gastroplasty." *Diseases of the Esophagus* 24 (4): 205–10. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01115.x>.
- Fernandez, Felix G., and Bryan F. Meyers. 2004. "Quality of Life after Esophagectomy." *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 16 (2): 152–59. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2004.03.008>.
- Fernando, Luís, Paes Leme, Edna Frasson, De Souza Montero, José Carlos, Del Grande, Alessandro De Rinaldis, and Djalma José Fagundes. 2004. "Videolaparoscopic Model for the Gastric Ischemic Conditioning in Rats 1 Modelo Videolaparoscópico de Condicionamento Isquêmico Do Estômago Em Ratos." *Acta Cirurgica Brasileira* 19 (5): 565–70.
- Finks, Jonathan F, Nicholas H Osborne, and John D Birkmeyer. 2011. "Trends in Hospital Volume and Operative Mortality for High-Risk Surgery." *The New England Journal of Medicine* 364 (22): 2128–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1010705>.
- Fjederholt, Kaare Terp, Cecilie Okholm, Lars Bo Svendsen, Michael Patrick Achiam, Jakob Kirkegård, and Frank Viborg Mortensen. 2018. "Ketorolac and Other NSAIDs Increase the Risk of Anastomotic Leakage After Surgery for GEJ Cancers: A Cohort Study of 557 Patients." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 22 (4): 587–94. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3623-7>.
- Fransen, Laura F C, Gijs H K Berkelmans, Emanuele Asti, Mark I van Berge Henegouwen, Felix Berlth, Luigi Bonavina, Andrew Brown, et al. 2020. "The Effect of Postoperative Complications After Minimally Invasive Esophagectomy on Long-Term Survival: An International Multicenter Cohort Study." *Annals of Surgery*, January. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003772>.
- Fuchs, Hans F., Cristina R. Harnsberger, Ryan C. Broderick, David C. Chang, Bryan J. Sandler, Garth R. Jacobsen, Michael Bouvet, and Santiago Horgan. 2017. "Mortality after Esophagectomy Is Heavily Impacted by Center Volume: Retrospective Analysis of the Nationwide Inpatient Sample." *Surgical Endoscopy* 31 (6): 2491–97. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5251-9>.

- Galceran, J., A. Ameijide, M. Carulla, A. Mateos, J. R. Quirós, D. Rojas, A. Alemán, et al. 2017. "Cancer Incidence in Spain, 2015." *Clinical and Translational Oncology* 19 (7): 799–825. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>.
- Gaur, Puja, and Shanda H. Blackmon. 2014. "Jejunal Graft Conduits after Esophagectomy." *Journal of Thoracic Disease* 6 (SUPPL.3): 333–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.07>.
- Ghelfi, Julien, Pierre Yves Brichon, Julien Frandon, Bastien Boussat, Ivan Bricault, Gilbert Ferretti, Sébastien Guigard, and Christian Sengel. 2017. "Ischemic Gastric Conditioning by Preoperative Arterial Embolization Before Oncologic Esophagectomy: A Single-Center Experience." *CardioVascular and Interventional Radiology* 40 (5): 712–20. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1556-2>.
- Goense, L, W A van Dijk, J A Govaert, P S N van Rossum, J P Ruurda, and R van Hillegersberg. 2017. "Hospital Costs of Complications after Esophagectomy for Cancer." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 43 (4): 696–702. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.013>.
- Griffin, S. Michael, Rhys Jones, Sivesh Kathir Kamarajah, Maziar Navidi, Shajahan Wahed, Arul Immanuel, Nick Hayes, and Alexander W. Phillips. 2020. "Evolution of Esophagectomy for Cancer Over 30 Years: Changes in Presentation, Management and Outcomes." *Annals of Surgical Oncology*, October. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09200-3>.
- Groth, Shawn S, Beth A Virnig, Bryan A Whitson, Todd E DeFor, Zhong-Ze Li, Todd M Tuttle, and Michael A Maddaus. 2010. "Determination of the Minimum Number of Lymph Nodes to Examine to Maximize Survival in Patients with Esophageal Carcinoma: Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Database." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139 (3): 612–20. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.017>.
- Gujjuri, Rohan R, Sivesh K Kamarajah, and Sheraz R Markar. 2021. "Effect of Anastomotic Leaks on Long-Term Survival after Oesophagectomy for Oesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis." *Diseases of*

- the Esophagus* 34 (3): 1–10. <https://doi.org/10.1093/dote/daaa085>.
- Guo, Wei, Xiao Ma, Su Yang, Xiaoli Zhu, Wei Qin, Jiaqing Xiang, Toni Lerut, and Hecheng Li. 2016. “Combined Thoracoscopic-Laparoscopic Esophagectomy versus Open Esophagectomy: A Meta-Analysis of Outcomes.” *Surgical Endoscopy* 30 (9): 3873–81. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4692-x>.
- Hagen, Jeffrey A., Steven R. DeMeester, Jeffrey H. Peters, Para Chandrasoma, and Tom R. DeMeester. 2001. “Curative Resection for Esophageal Adenocarcinoma.” *Annals of Surgery* 234 (4): 520–31. <https://doi.org/10.1097/00000658-200110000-00011>.
- Hagen, P. van, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg, M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel, et al. 2012. “Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer.” *New England Journal of Medicine* 366 (22): 2074–84. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112088>.
- Hagens, Eliza R.C., Mark I. van Berge Henegouwen, and Suzanne S. Gisbertz. 2020. “Distribution of Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma Patients Undergoing Upfront Surgery: A Systematic Review.” *Cancers* 12 (6): 1–18. <https://doi.org/10.3390/cancers12061592>.
- Hagens, Eliza R.C., Mark I. Van Berge Henegouwen, Johanna W. Van Sandick, Miguel A. Cuesta, Donald L. Van Der Peet, Joos Heisterkamp, Grard A.P. Nieuwenhuijzen, et al. 2019. “Distribution of Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma [TIGER Study]: Study Protocol of a Multinational Observational Study.” *BMC Cancer* 19 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5761-7>.
- Hagry, O., W. Coosemans, P. De Leyn, P. Nafteux, D. Van Raemdonck, E. Van Cutsem, K. Hausterman, and T. Lerut. 2003. “Effects of Preoperative Chemoradiotherapy on Postsurgical Morbidity and Mortality in CT3-4 +/- CM1lymph Cancer of the Oesophagus and Gastro-Oesophageal Junction.” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 24 (2): 179–86. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00274-4](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00274-4).
- Hayata, Keiji, Mikihiro Nakamori, Masaki Nakamura, Toshiyasu Ojima, Makoto Iwahashi, Masahiro Katsuda, Toshiaki Tsuji, et al. 2017. “Circular Stapling versus Triangulating Stapling for the Cervical Esophagogastric

- Anastomosis after Esophagectomy in Patients with Thoracic Esophageal Cancer: A Prospective, Randomized, Controlled Trial." *Surgery (United States)* 162 (1): 131–38. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.01.013>.
- Heger, Patrick, Susanne Blank, Markus K. Diener, Alexis Ulrich, Thomas Schmidt, Markus W. Büchler, and André L. Mihaljevic. 2017. "Gastric Preconditioning in Advance of Esophageal Resection-Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 21 (9): 1523–32. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3416-z>.
- Heijl, Mark Van, Jan A. Gooszen, Paul Fockens, Olivier R. Busch, J. Jan Van Lanschot, and Mark I. Van Berge Henegouwen. 2010. "Risk Factors for Development of Benign Cervical Strictures after Esophagectomy." *Annals of Surgery* 251 (6): 1064–69. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181deb4b7>.
- Hölscher, Arnulf H., Paul M. Schneider, Christian Gutschow, and Wolfgang Schröder. 2007. "Laparoscopic Ischemic Conditioning of the Stomach for Esophageal Replacement." *Annals of Surgery* 245 (2): 241–46. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000245847.40779.10>.
- Honda, Michitaka, Akira Kuriyama, Hisashi Noma, Souya Nunobe, and Toshi A. Furukawa. 2013. "Hand-Sewn versus Mechanical Esophagogastric Anastomosis after Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Surgery* 257 (2): 238–48. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826d4723>.
- Hosoi, Takahiro, Tetsuya Abe, Norihisa Uemura, Eiji Higaki, Ryosuke Kawai, Jiro Kawakami, Byonggu An, Masato Nagino, and Yasuhiro Shimizu. 2019. "The Impact of Circular Stapler Size on the Incidence of Cervical Anastomotic Stricture After Esophagectomy." *World Journal of Surgery* 43 (7): 1746–55. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04938-8>.
- Hu, Zhongwu, Xiaowe Wang, Xush An, Wenjin Li, Yun Feng, and Zhenbing You. 2017. "The Diagnostic Value of Routine Contrast Esophagram in Anastomotic Leaks After Esophagectomy." *World Journal of Surgery* 41 (8): 2062–67. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3923-9>.
- Huang, Jinxi, Yi Zhou, Chenghu Wang, Weiwei Yuan, Zhandong Zhang, Beibei Chen, and Xiefu Zhang. 2017. "Logistic Regression Analysis of the Risk Factors of Anastomotic Fistula after Radical Resection of Esophageal-

- Cardiac Cancer.” *Thoracic Cancer* 8 (6): 666–71.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12509>.
- Hvid-Jensen, Frederik, Lars Pedersen, Asbjørn Mohr Drewes, Henrik Toft Sørensen, and Peter Funch-Jensen. 2011. “Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett’s Esophagus.” *The New England Journal of Medicine* 365 (15): 1375–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103042>.
- Ishige, Fumitaka, Yoshihiro Nabeya, Isamu Hoshino, Wataru Takayama, Satoshi Chiba, Hidehito Arimitsu, Yosuke Iwatate, and Hiroo Yanagibashi. 2019. “Quantitative Assessment of the Blood Perfusion of the Gastric Conduit by Indocyanine Green Imaging.” *The Journal of Surgical Research* 234: 303–10. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.056>.
- Isomura, Takayuki, Shigeki Itoh, Tokiko Endo, Seiji Akiyama, Kunihiro Maruyama, Tsuneo Ishiguchi, Takeo Ishigaki, and Hiroshi Takagi. 1999. “Efficacy of Gastric Blood Supply Redistribution by Transarterial Embolization: Preoperative Procedure to Prevent Postoperative Anastomotic Leaks Following Esophagoplasty for Esophageal Carcinoma.” *CardioVascular and Interventional Radiology* 22 (2): 119–23.
<https://doi.org/10.1007/s002709900346>.
- Jamieson, Glyn G., Peter J. Lamb, and Sarah K. Thompson. 2009. “The Role of Lympha Enectomy in Esophageal Cancer.” *Annals of Surgery* 250 (2): 206–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b16cd1>.
- Jansen, S. M., D. M. De Bruin, M. I. Van Berge Henegouwen, S. D. Strackee, D. P. Veelo, T. G. Van Leeuwen, and S. S. Gisbertz. 2018. “Optical Techniques for Perfusion Monitoring of the Gastric Tube after Esophagectomy: A Review of Technologies and Thresholds.” *Diseases of the Esophagus* 31 (6): 1–11. <https://doi.org/10.1093/dote/dox161>.
- Jones Beck, Sandra M., Mary Beth Malay, Daniel J. Gagné, Dennis L. Fowler, and Rodney J. Landreneau. 2011. “Experimental Model of Laparoscopic Gastric Ischemic Preconditioning Prior to Transhiatal Esophagectomy.” *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 25 (8): 2470–77.
<https://doi.org/10.1007/s00464-010-1568-y>.
- Jones, Carolyn E., and Thomas J. Watson. 2015. “Anastomotic Leakage Following Esophagectomy.” *Thoracic Surgery Clinics* 25 (4): 449–59.
<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.07.004>.

- Juloori, Aditya, Susan L. Tucker, Ritsuko Komaki, Zhongxing Liao, Arlene M. Correa, Stephen G. Swisher, Wayne L. Hofstetter, and Steven H. Lin. 2014. "Influence of Preoperative Radiation Field on Postoperative Leak Rates in Esophageal Cancer Patients after Trimodality Therapy." *Journal of Thoracic Oncology* 9 (4): 534–40.
<https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000100>.
- Kamarajah, S. K., M. Navidi, S. Wahed, A. Immanuel, N. Hayes, S. M. Griffin, and A. W. Phillips. 2020. "Anastomotic Leak Does Not Impact on Long-Term Outcomes in Esophageal Cancer Patients." *Annals of Surgical Oncology* 27 (7): 2414–24. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08199-x>.
- Kamarajah, Sivesh K., Charlie Boyle, James R. Bundred, and Benjamin HL Tan. 2020. "Critical Appraisal of Gastric Conduit Ischaemic Conditioning (GIC) Prior to Oesophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Journal of Surgery* 77 (March): 77–82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.03.020>.
- Kamarajah, Sivesh K., Aaron Lin, Thaahesh Tharmaraja, Yashvi Bharwada, James R. Bundred, Dmitri Nepogodiev, Richard P.T. Evans, Pritam Singh, and Ewen A. Griffiths. 2020. "Risk Factors and Outcomes Associated with Anastomotic Leaks Following Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diseases of the Esophagus* 33 (3): 1–14.
<https://doi.org/10.1093/dote/doz089>.
- Kammili, Anitha, Pepa Kaneva, Lawrence Lee, Jonathan Cools-Lartigue, Lorenzo Edwin Ferri, and Carmen Leandra Mueller. 2021. "Perioperative Transfusions for Gastroesophageal Cancers: Risk Factors and Short- and Long-Term Outcomes." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 25 (1): 48–57.
<https://doi.org/10.1007/s11605-020-04845-7>.
- Kassis, Edmund S., Andrzej S. Kosinski, Patrick Ross, Katherine E. Koppes, James M. Donahue, and Vincent C. Daniel. 2013. "Predictors of Anastomotic Leak after Esophagectomy: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database." *Annals of Thoracic Surgery* 96 (6): 1919–26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.119>.
- Kim, Tae Jung, Hyae Young Kim, Kyung Won Lee, and Moon Soo Kim. 2009. "Multimodality Assessment of Esophageal Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy." *Radiographics* 29 (2): 403–21.

<https://doi.org/10.1148/rg.292085106>.

- King, R. Michael, Peter C. Pairolero, Victor F. Trastek, W. Spencer Payne, and Philip E. Bernatz. 1987. "Ivor Lewis Esophagogastrectomy for Carcinoma of the Esophagus: Early and Late Functional Results." *Annals of Thoracic Surgery* 44 (2): 119–22. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62019-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62019-X).
- Kleinberg, Lawrence, Ronan Kelly, Stephen Yang, Jean S Wang, and Arlene A Forastiere. 2014. "Chapter 74 - Cancer of the Esophagus." *Abeloff's Clinical Oncology, 5/E*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00074-6>.
- Klink, Christian D., Marcel Binnebösel, Jens Otto, Gabriele Boehm, Klaus T. von Trotha, Ralf Dieter Hilgers, Joachim Conze, Ulf P. Neumann, and Marc Jansen. 2012. "Intrathoracic versus Cervical Anastomosis after Resection of Esophageal Cancer: A Matched Pair Analysis of 72 Patients in a Single Center Study." *World Journal of Surgical Oncology* 10: 1–5. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-159>.
- Köhler, Hannes, Boris Jansen-Winkel, Marianne Maktabi, Manuel Barberio, Jonathan Takoh, Nico Holfert, Yusef Moulla, et al. 2019. "Evaluation of Hyperspectral Imaging (HSI) for the Measurement of Ischemic Conditioning Effects of the Gastric Conduit during Esophagectomy." *Surgical Endoscopy* 33 (11): 3775–82. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06675-4>.
- Koyanagi, Kazuo, Soji Ozawa, Junya Oguma, Akihito Kazuno, Yasushi Yamazaki, Yamato Ninomiya, Hiroki Ochiai, and Yuji Tachimori. 2016. "Blood Flow Speed of the Gastric Conduit Assessed by Indocyanine Green Fluorescence: New Predictive Evaluation of Anastomotic Leakage after Esophagectomy." *Medicine* 95 (30): e4386. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004386>.
- Krasna, Mark J. 2013. "Radiographic and Endosonographic Staging in Esophageal Cancer." *Thoracic Surgery Clinics* 23 (4): 453–60. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.07.002>.
- Kumagai, Y, S Hatano, J Sobajima, T Ishiguro, M Fukuchi, K-I Ishibashi, E Mochiki, Ya Nakajima, and H Ishida. 2018. "Indocyanine Green Fluorescence Angiography of the Reconstructed Gastric Tube during Esophagectomy: Efficacy of the 90-Second Rule." *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the*

- Esophagus* 31 (12). <https://doi.org/10.1093/dote/doy052>.
- Ladak, Farah, Jerry T Dang, Noah Switzer, Valentin Mocanu, Chunhong Tian, Daniel Birch, Simon R Turner, and Shahzeer Karmali. 2019. "Indocyanine Green for the Prevention of Anastomotic Leaks Following Esophagectomy: A Meta-Analysis." *Surgical Endoscopy* 33 (2): 384–94. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6503-7>.
- Lagergren, Jesper, Fredrik Mattsson, Janine Zylstra, Fujun Chang, James Gossage, Robert Mason, Pernilla Lagergren, and Andrew Davies. 2016. "Extent of Lymphadenectomy and Prognosis after Esophageal Cancer Surgery." *JAMA Surgery* 151 (1): 32–39. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.2611>.
- Lainas, P., D. Fuks, S. Gaujoux, Z. Machroub, A. Fregeville, T. Perniceni, F. Mal, B. Dousset, and B. Gayet. 2017. "Preoperative Imaging and Prediction of Oesophageal Conduit Necrosis after Oesophagectomy for Cancer." *British Journal of Surgery* 104 (10): 1346–54. <https://doi.org/10.1002/bjs.10558>.
- Lamas, S., D. Azuara, Javier de Oca, M. Sans, L. Farran, E. Alba, E. Escalante, and A. Rafecas. 2008. "Time Course of Necrosis/Apoptosis and Neovascularization during Experimental Gastric Conditioning." *Diseases of the Esophagus* 21 (4): 370–76. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00772.x>.
- Lee, D. H., H. R. Kim, S. R. Kim, Y. H. Kim, D. K. Kim, and S. I. Park. 2013. "Comparison of Clinical Outcomes after Conservative and Surgical Treatment of Isolated Anastomotic Leaks after Esophagectomy for Esophageal Cancer." *Diseases of the Esophagus* 26 (6): 609–15. <https://doi.org/10.1111/dote.12011>.
- Lewis, Ivor. 1946. "The Surgical Treatment of Carcinoma of the Oesophagus; with Special Reference to a New Operation for Growths of the Middle Third." *The British Journal of Surgery* 34 (July): 18–31. <https://doi.org/10.1002/bjs.18003413304>.
- Liang, Diana H., Leonora M. Meisenbach, Min P. Kim, Edward Y. Chan, and Puja Gaur Khaitan. 2017. "Management of Gastric Conduit Dehiscence with Self-Expanding Metal Stents: A Case Report on Salvaging the Gastric Conduit." *Journal of Cardiothoracic Surgery* 12 (1): 10–13.

<https://doi.org/10.1186/s13019-017-0570-z>.

- Liebermann-Meffert, Dorothea M.I., Renate Meier, and J. Rüdiger Siewert. 1992. "Vascular Anatomy of the Gastric Tube Used for Esophageal Reconstruction." *The Annals of Thoracic Surgery* 54 (6): 1110–15. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90077-H](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90077-H).
- Liu, Quan Xing, Jia Xin Min, Xu Feng Deng, and Ji Gang Dai. 2014. "Is Hand Sewing Comparable with Stapling for Anastomotic Leakage after Esophagectomy? A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 20 (45): 17218–26. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17218>.
- Logan, A. 1963. "The Surgical Treatment Of Carcinoma Of The Esophagus And Cardia." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 46 (August): 150–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14048997>.
- Low, Donald E., Derek Alderson, Ivan Cecconello, Andrew C. Chang, Gail E. Darling, Xavier Benoit D'Journo, S. Michael Griffin, et al. 2015. "International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated with Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG)." *Annals of Surgery* 262 (2): 286–94. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001098>.
- Low, Donald E., Madhan Kumar Kuppusamy, Derek Alderson, Ivan Cecconello, Andrew C. Chang, Gail Darling, Andrew Davies, et al. 2017. "Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy." *Annals of Surgery* 269 (2): 291–98. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002611>.
- Luketich, James D, Arjun Pennathur, Omar Awais, Ryan M Levy, Samuel Keeley, Manisha Shende, Neil A Christie, et al. 2012. "Outcomes after Minimally Invasive Esophagectomy: Review of over 1000 Patients." *Annals of Surgery* 256 (1): 95–103. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182590603>.
- Ma, Guo-Wei, Dong-Rong Situ, Qi-Long Ma, Hao Long, Lan-Jun Zhang, Peng Lin, and Tie-Hua Rong. 2014. "Three-Field vs Two-Field Lymph Node Dissection for Esophageal Cancer: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 20 (47): 18022–30. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.18022>.
- Maas, K. W., S. S.A.Y. Biere, J. J.G. Scheepers, S. S. Gisbertz, V. Turrado Rodriguez, D. L. Van Der Peet, and M. A. Cuesta. 2012. "Minimally

- Invasive Intrathoracic Anastomosis after Ivor Lewis Esophagectomy for Cancer: A Review of Transoral or Transthoracic Use of Staplers.” *Surgical Endoscopy* 26 (7): 1795–1802. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2149-z>.
- Mariette, Christophe, Laetitia Dahan, Françoise Mornex, Emilie Maillard, Pascal Alexandre Thomas, Bernard Meunier, Valérie Boige, et al. 2014. “Surgery Alone versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901.” *Journal of Clinical Oncology* 32 (23): 2416–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6532>.
- Mariette, Christophe, Guillaume Piessen, and Jean Pierre Triboulet. 2007. “Therapeutic Strategies in Oesophageal Carcinoma: Role of Surgery and Other Modalities.” *Lancet Oncology* 8 (6): 545–53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70172-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70172-9).
- Markar, Sheraz, Caroline Gronnier, Alain Duhamel, Jean Yves Mabrut, Jean Pierre Bail, Nicolas Carrere, Jérémie H. Lefevre, et al. 2015. “The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-Term Survival and Cancer Recurrence after Surgical Resection for Esophageal Malignancy.” *Annals of Surgery* 262 (6): 972–80. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001011>.
- Markar, Sheraz R., Shobhit Arya, Alan Karthikesalingam, and George B. Hanna. 2013. “Technical Factors That Affect Anastomotic Integrity Following Esophagectomy: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Annals of Surgical Oncology* 20 (13): 4274–81. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3189-x>.
- Markar, Sheraz R., Alan Karthikesalingam, Sri Thrumurthy, and Donald E. Low. 2012. “Volume-Outcome Relationship in Surgery for Esophageal Malignancy: Systematic Review and Meta-Analysis 2000-2011.” *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16 (5): 1055–63. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1731-3>.
- Martin-Richard, M., R. Díaz Beveridge, V. Arrazubi, M. Alsina, M. Galan Guzmán, A. B. Custodio, C. Gómez, F. L. Muñoz, R. Pazo, and F. Rivera. 2016. “SEOM Clinical Guideline for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer (2016).” *Clinical and Translational Oncology* 18 (12): 1179–86. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1577-y>.

- Matsubara, Hisahiro, Former President, Nobutoshi Ando, English Edition Committee, Hisahiro Matsubara, English Edition, Committee Members, et al. 2017. *Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: Part I. Esophagus: Official Journal of the Japan Esophageal Society*. Vol. 14. <https://doi.org/10.1007/s10388-016-0551-7>.
- McKeown, K. C. 1976. "Total Three-Stage Oesophagectomy for Cancer of the Oesophagus." *The British Journal of Surgery* 63 (4): 259–62. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800630403>.
- Metzger, Ralf, E. Bollschweiler, D. Vallböhmer, M. Maish, T. R. DeMeester, and A. H. Hölscher. 2004. "High Volume Centers for Esophagectomy: What Is the Number Needed to Achieve Low Postoperative Mortality?" *Diseases of the Esophagus* 17 (4): 310–14. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2004.00431.x>.
- Michalinos, Adamantios, Stavros A. Antoniou, Dimitrios Ntourakis, Dimitrios Schizas, Konstantinos Ekmektzoglou, Aris Angouridis, and Elizabeth O. Johnson. 2020. "Gastric Ischemic Preconditioning May Reduce the Incidence and Severity of Anastomotic Leakage after Oesophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diseases of the Esophagus* 33 (10): 1–12. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa010>.
- Michelet, P., A. Roch, X. B. D'Journo, D. Blayac, K. Barrau, L. Papazian, P. Thomas, and J. P. Auffray. 2007. "Effect of Thoracic Epidural Analgesia on Gastric Blood Flow after Oesophagectomy." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 51 (5): 587–94. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01290.x>.
- Mikhail, Sameh, Lai Wei, Mohamed E. Salem, and Tanios Bekaii-Saab. 2017. "Outcomes of Definitive Chemoradiation in Patients with Esophageal Cancer." *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1111/dote.12506>.
- Milito, Pamela, Jakub Chmelo, Lorna Dunn, Sivesh K. Kamarajah, Anantha Madhavan, Shajahan Wahed, Arul Immanuel, S. Michael Griffin, and Alexander W. Phillips. 2020. "Chyle Leak Following Radical En Bloc Esophagectomy with Two-Field Nodal Dissection: Predisposing Factors, Management, and Outcomes." *Annals of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09399-1>.
- Miró, Mónica, Leandre Farran, Fernando Estremiana, Jordi Miquel, Elena

- Escalante, Humberto Aranda, Carla Bettonica, and Maica Galán. 2018. “¿Puede El Acondicionamiento Gástrico Disminuir La Incidencia de Dehiscencia Anastomótica Esofagogástrica Cervical?” *Cirugía Española* 96 (2): 102–8. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.11.012>.
- Mittermair, Christof, Alexander Klaus, Stephan Scheidl, Manuel Maglione, Martin Hermann, Raimund Margreiter, Ningh Nguyen, and Helmut Weiss. 2008. “Functional Capillary Density in Ischemic Conditioning: Implications for Esophageal Resection with the Gastric Conduit.” *American Journal of Surgery* 196 (1): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.07.025>.
- Motoori, Masaaki, Masahiko Yano, Ryu Ishihara, Sachiko Yamamoto, Yoshifumi Kawaguchi, Koji Tanaka, Kentaro Kishi, et al. 2012. “Comparison between Radical Esophagectomy and Definitive Chemoradiotherapy in Patients with Clinical T1bN0M0 Esophageal Cancer.” *Annals of Surgical Oncology* 19 (7): 2135–41. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2231-8>.
- Müller, J. M., H. Erasmi, M. Stelzner, U. Zieren, and H. Pichlmaier. 1990. “Surgical Therapy of Oesophageal Carcinoma.” *British Journal of Surgery* 77 (8): 845–57. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800770804>.
- Nakayama, K. 1961. “Carcinoma of the Esophagus and the Cardia. Experience in Approximately 3,000 Cases.” *The Journal of the International College of Surgeons* 35 (February): 143–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13727675>.
- Nguyen, Ninh T., Mario Longoria, Allen Sabio, Sara Chalifoux, John Lee, Ken Chang, and Samuel E. Wilson. 2006. “Preoperative Laparoscopic Ligation of the Left Gastric Vessels in Preparation for Esophagectomy.” *Annals of Thoracic Surgery* 81 (6): 2318–20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.05.033>.
- Nguyen, Ninh T., Xuan Mai T Nguyen, Kevin M. Reavis, Christian Elliott, Hossein Masoomi, and Michael J. Stamos. 2012. “Minimally Invasive Esophagectomy with and without Gastric Ischemic Conditioning.” *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 26 (6): 1637–41. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2083-5>.
- Noordman, Bo Jan, Mathilde G E Verdam, Sjoerd M Lagarde, Maarten C C M Hulshof, Pieter van Hagen, Mark I van Berge Henegouwen, Bas P L Wijnhoven, et al. 2018. “Effect of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on

- Health-Related Quality of Life in Esophageal or Junctional Cancer: Results From the Randomized CROSS Trial.” *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (3): 268–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7718>.
- Noshiro, Hirokazu, and Shuusuke Miyake. 2013. “Thoracoscopic Esophagectomy Using Prone Positioning.” *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 19 (6): 399–408. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.13-00262>.
- Noshiro, Hirokazu, Masako Urata, Osamu Ikeda, Hironori Iwasaki, Toshinaga Nabae, Akihiko Uchiyama, Eishi Nagai, and Masao Tanaka. 2013. “Triangulating Stapling Technique for Esophagogastrostomy after Minimally Invasive Esophagectomy.” *Surgery (United States)* 154 (3): 604–10. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.007>.
- Oezcelik, Arzu, Farzaneh Banki, Steven R. DeMeester, Jessica M. Leers, Shahin Ayazi, Emmanuele Abate, Jeffrey A. Hagen, John C. Lipham, and Tom R. DeMeester. 2009. “Delayed Esophagogastrostomy: A Safe Strategy for Management of Patients with Ischemic Gastric Conduit at Time of Esophagectomy.” *Journal of the American College of Surgeons* 208 (6): 1030–34. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.055>.
- Ohi, Masaki, Yuji Toiyama, Yasuhiko Mohri, Susumu Saigusa, Takashi Ichikawa, Tadanobu Shimura, Hiromi Yasuda, et al. 2017. “Prevalence of Anastomotic Leak and the Impact of Indocyanine Green Fluorescein Imaging for Evaluating Blood Flow in the Gastric Conduit Following Esophageal Cancer Surgery.” *Esophagus* 14 (4): 351–59. <https://doi.org/10.1007/s10388-017-0585-5>.
- Omloo, Jikke M.T., Mark Van Heijl, Jacques J.G.H.M. Bergman, Mia G.J. Koolen, Mark I. Van Berge Henegouwen, and J. Jan B. Van Lanschot. 2008. “Value of Bronchoscopy after EUS in the Preoperative Assessment of Patients with Esophageal Cancer at or above the Carina.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 12 (11): 1874–79. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0559-y>.
- Oppedijk, Vera, Ate van der Gaast, Jan J B van Lanschot, Pieter van Hagen, Rob van Os, Caroline M van Rij, Maurice J van der Sangen, et al. 2014. “Patterns of Recurrence after Surgery Alone versus Preoperative

- Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials.” *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (5): 385–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.2186>.
- Orringer, Mark B., Becky Marshall, and Mark D. Iannettoni. 1999. “Transhiatal Esophagectomy: Clinical Experience and Refinements.” In *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00012>.
- Ortiz Escandell, Ángeles, Luisa F Martínez de Haro, and Pascual Parrilla Paricio. 2017. *Cirugía Esofagogástrica. Guías Clínicas de La Asociación Española de Cirujanos*. Edited by Ángeles Ortiz Escandell, Luisa F Martínez de Haro, and Pascual Parrilla Paricio. 2º Edición. Madrid: ARAN.
- Page, Richard D., Atasha Asmat, James McShane, Glenn N. Russell, and Stephen H. Pennefather. 2013. “Routine Endoscopy to Detect Anastomotic Leakage after Esophagectomy.” *Annals of Thoracic Surgery* 95 (1): 292–98. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.048>.
- Palazzo, Francesco, Ernest L Rosato, Asadulla Chaudhary, Nathaniel R Evans, Jocelyn A Sendeki, Scott Keith, Karen A Chojnacki, Charles J Yeo, and Adam C Berger. 2015. “Minimally Invasive Esophagectomy Provides Significant Survival Advantage Compared with Open or Hybrid Esophagectomy for Patients with Cancers of the Esophagus and Gastroesophageal Junction.” *Journal of the American College of Surgeons* 220 (4): 672–79. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.023>.
- Parameswaran, Rajeev, Darmarajah Veeramootoo, Rakesh Krishnadas, Martin Cooper, Richard Berrisford, and Shahjehan Wajed. 2009. “Comparative Experience of Open and Minimally Invasive Esophagogastric Resection.” *World Journal of Surgery* 33 (9): 1868–75. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0116-1>.
- Pasquali, Sandro, Guang Yim, Ravinder S. Vohra, Simone Mocellin, Donald Nyanhongo, Paul Marriott, Ju Ian Geh, and Ewen A. Griffiths. 2017. “Survival after Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma.” *Annals of Surgery* 265 (3): 481–91. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001905>.
- Perry, Kyle A., Ambar Banarjee, James Liu, Nilay Shah, Mark R. Wendling, and W. Scott Melvin. 2013. “Gastric Ischemic Conditioning Increases Neovascularization and Reduces Inflammation and Fibrosis during

- Gastroesophageal Anastomotic Healing.” *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 27 (3): 753–60. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2535-6>.
- Perry, Kyle A., C. Kristian Enestvedt, Thai H. Pham, James P. Dolan, and John G. Hunter. 2010. “Esophageal Replacement Following Gastric Devascularization Is Safe, Feasible, and May Decrease Anastomotic Complications.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 14 (7): 1069–73. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1204-0>.
- Peyre, Christian G, Jeffrey A Hagen, Steven R DeMeester, Nasser K Altorki, Ermanno Ancona, S Michael Griffin, Arnulf Hölscher, et al. 2008. “The Number of Lymph Nodes Removed Predicts Survival in Esophageal Cancer: An International Study on the Impact of Extent of Surgical Resection.” *Annals of Surgery* 248 (4): 549–56. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318188c474>.
- Pham, Thai H., Shelby D. Melton, Patrick J. McLaren, Ali A. Mokdad, Sergio Huerta, David H. Wang, Kyle A. Perry, Hope L. Hardaker, and James P. Dolan. 2017. “Laparoscopic Ischemic Conditioning of the Stomach Increases Neovascularization of the Gastric Conduit in Patients Undergoing Esophagectomy for Cancer.” *Journal of Surgical Oncology* 116 (3): 391–97. <https://doi.org/10.1002/jso.24668>.
- Pham, Thai H., Kyle A. Perry, C. Kristian Enestvedt, Dan Gareau, James P. Dolan, Brett C. Sheppard, Steven L. Jacques, and John G. Hunter. 2011. “Decreased Conduit Perfusion Measured by Spectroscopy Is Associated with Anastomotic Complications.” *Annals of Thoracic Surgery* 91 (2): 380–85. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.10.006>.
- Price, Theolyn N., Francis C. Nichols, William S. Harmsen, Mark S. Allen, Stephen D. Cassivi, Dennis A. Wigle, K. Robert Shen, and Claude Deschamps. 2013. “A Comprehensive Review of Anastomotic Technique in 432 Esophagectomies.” *Annals of Thoracic Surgery* 95 (4): 1154–61. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.11.045>.
- Prochazka, V, F Marek, L Kunovsky, R Svaton, T Grolich, P Moravcik, M Farkasova, and Z Kala. 2018. “Comparison of Cervical Anastomotic Leak and Stenosis after Oesophagectomy for Carcinoma According to the Interval of the Stomach Ischaemic Conditioning.” *Annals of the Royal*

- College of Surgeons of England* 100 (7): 509–14.
<https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0066>.
- Prudius, Vadim, Vladimír Procházka, Zdeněk Pavlovský, Adam Peštál, Petr Viček, Ivan Čapov, Lenka Veverková, and Michal Reška. 2018. “Neovascularization after Ischemic Conditioning of the Stomach and the Influence of Follow-up Neoadjuvant Chemotherapy Thereon.” *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 13 (3): 299–305.
<https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75907>.
- Ptok, H., F. Marusch, F. Meyer, D. Schubert, I. Gastinger, and H. Lippert. 2007. “Impact of Anastomotic Leakage on Oncological Outcome after Rectal Cancer Resection.” *British Journal of Surgery* 94 (12): 1548–54.
<https://doi.org/10.1002/bjs.5707>.
- Puli, Srinivas R., Jyotsna B.K. Reddy, Matthew L. Bechtold, Daphne Antillon, Jamal A. Ibdah, and Mainor R. Antillon. 2008. “Staging Accuracy of Esophageal Cancer by Endoscopic Ultrasound: A Meta-Analysis and Systematic Review.” *World Journal of Gastroenterology* 14 (10): 1479–90.
<https://doi.org/10.3748/wjg.14.1479>.
- Reavis, Kevin M. 2009. “The Esophageal Anastomosis: How Improving Blood Supply Affects Leak Rate.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13 (9): 1558–60. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0906-7>.
- Reavis, Kevin M., Eugene Y. Chang, John G. Hunter, Blair A. Jobe, William C. Lineaweaver, Bruce D. Schirmer, Adrian Barbul, Walter G. Wolfe, and Luis O. Vasconez. 2005. “Utilization of the Delay Phenomenon Improves Blood Flow and Reduces Collagen Deposition in Esophagogastric Anastomoses.” *Annals of Surgery* 241 (5): 736–47.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000160704.50657.32>.
- Reeh, Matthias, Tarik Ghadban, Josephine Dedow, Eik Vettorazzi, Faik G. Uzunoglu, Michael Nentwich, Stefan Kluge, Jakob R. Izbicki, and Yogesh K. Vashist. 2017. “Allogenic Blood Transfusion Is Associated with Poor Perioperative and Long-Term Outcome in Esophageal Cancer.” *World Journal of Surgery* 41 (1): 208–15. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3730-8>.
- Reslinger, Vincent, Hadrien Tranchart, Elsa D’Annunzio, Tigran Poghosyan, Laurent Quero, Nicolas Munoz-Bongrand, Helene Corte, Emile Sarfati,

- Pierre Cattan, and Mircea Chirica. 2016. "Esophageal Reconstruction by Colon Interposition after Esophagectomy for Cancer Analysis of Current Indications, Operative Outcomes, and Long-Term Survival." *Journal of Surgical Oncology* 113 (2): 159–64. <https://doi.org/10.1002/jso.24118>.
- Reynolds, J. V., S. R. Preston, B. O'Neill, L. Baeksgaard, S. M. Griffin, C. Mariette, S. Cuffe, et al. 2017. "ICORG 10-14: NEOadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the OEsophagus and OesophagoGastric Junction International Study (Neo-AEGIS)." *BMC Cancer* 17 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3386-2>.
- Rice, Thomas W., Eugene H. Blackstone, and Valerie W. Rusch. 2010. "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction." *Annals of Surgical Oncology* 17 (7): 1721–24. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1024-1>.
- Rice, Thomas W., Deepa T. Patil, and Eugene H. Blackstone. 2017. "8th Edition AJCC/UICC Staging of Cancers of the Esophagus and Esophagogastric Junction: Application to Clinical Practice." *Annals of Cardiothoracic Surgery* 6 (2): 119–30. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.14>.
- Rizk, Nabil P., Hemant Ishwaran, Thomas W. Rice, Long Qi Chen, Paul H. Schipper, Kenneth A. Kesler, Simon Law, et al. 2010. "Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer." *Annals of Surgery* 251 (1): 46–50. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee>.
- Rutegård, M., P. Lagergren, I. Rouvelas, R. Mason, and J. Lagergren. 2012. "Surgical Complications and Long-Term Survival after Esophagectomy for Cancer in a Nationwide Swedish Cohort Study." *European Journal of Surgical Oncology* 38 (7): 555–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.02.177>.
- Rutegård, Martin, Pernilla Lagergren, Ioannis Rouvelas, and Jesper Lagergren. 2012. "Intrathoracic Anastomotic Leakage and Mortality after Esophageal Cancer Resection: A Population-Based Study." *Annals of Surgical Oncology* 19 (1): 99–103. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1926-6>.
- Salfity, Hai, Lava Timsina, Katherine Su, Duy Khanh Ceppa, and Thomas Birdas. 2019. "Case Volume-to-Outcome Relationship in Minimally Invasive Esophagogastrectomy." *Annals of Thoracic Surgery* 108 (5): 1491–97. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.054>.

- Sannohe, Y, R Hiratsuka, and K Doki. 1981. "Lymph Node Metastases in Cancer of the Thoracic Esophagus." *American Journal of Surgery* 141 (2): 216–18. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(81\)90160-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(81)90160-4).
- Schröder, Wolfgang, Arnulf H. Höscher, Marc Bludau, Daniel Vallböhmer, Elfriede Bollschweiler, and Christian Gutschow. 2010. "Ivor-Lewis Esophagectomy with and without Laparoscopic Conditioning of the Gastric Conduit." *World Journal of Surgery* 34 (4): 738–43. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0403-x>.
- Schroder, Wolfgang, D. Stippel, C. Gutschow, J. Leers, and A.H. Holscher. 2004. "Postoperative Recovery of Microcirculation after Gastric Tube Formation." *Langenbeck's Archives of Surgery* 389 (4): 267–71. <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0493-8>.
- Schuchert, Matthew J., Ghulam Abbas, Katie S. Nason, Arjun Pennathur, Omar Awais, Marco Santana, Raphael Pereira, Alicia Oostdyk, James D. Luketich, and Rodney J. Landreneau. 2010. "Impact of Anastomotic Leak on Outcomes after Transhiatal Esophagectomy." *Surgery* 148 (4): 831–40. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.034>.
- Schwarz, Roderich E., and David D. Smith. 2007. "Clinical Impact of Lymphadenectomy Extent in Resectable Esophageal Cancer." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 11 (11): 1384–94. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0264-2>.
- Seesing, M. F.J., J. C.G. Scheijmans, A. S. Borggreve, R. Van Hillegersberg, and J. P. Ruurda. 2018. "The Predictive Value of New-Onset Atrial Fibrillation on Postoperative Morbidity after Esophagectomy." *Diseases of the Esophagus* 31 (11): 1–9. <https://doi.org/10.1093/dote/doy028>.
- Sepesi, Boris, Stephen G. Swisher, Garrett L. Walsh, Arlene Correa, Reza J. Mehran, David Rice, Jack Roth, Ara Vaporciyan, and Wayne L. Hofstetter. 2012. "Omental Reinforcement of the Thoracic Esophagogastric Anastomosis: An Analysis of Leak and Reintervention Rates in Patients Undergoing Planned and Salvage Esophagectomy." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144 (5): 1146–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.085>.
- Shahian, David M., Wilford B. Neptune, F. Henry Ellis, and Elton Watkins. 1986. "Transthoracic versus Extrathoracic Esophagectomy: Mortality, Morbidity,

- and Long-Term Survival.” *Annals of Thoracic Surgery* 41 (3): 237–46.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62762-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62762-2).
- Shapiro, Joel, J. Jan B. van Lanschot, Maarten C.C.M. Hulshof, Pieter van Hagen, Mark I. van Berge Henegouwen, Bas P.L. Wijnhoven, Hanneke W.M. van Laarhoven, et al. 2015. “Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery versus Surgery Alone for Oesophageal or Junctional Cancer (CROSS): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial.” *The Lancet Oncology* 16 (9): 1090–98. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6).
- Sharma, S, H Fujita, H Yamana, and T Kakegawa. 1994. “Patterns of Lymph Node Metastasis in 3-Field Dissection for Carcinoma in the Thoracic Esophagus.” *Surgery Today* 24 (5): 410–14.
<https://doi.org/10.1007/BF01427033>.
- Siaw-Acheampong, K., S. K. Kamarajah, R. Gujjuri, J. R. Bundred, P. Singh, and E. A. Griffiths. 2020. “Minimally Invasive Techniques for Transthoracic Oesophagectomy for Oesophageal Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *BJS Open* 4 (5): 787–803.
<https://doi.org/10.1002/bjs5.50330>.
- Siegel, Steve R., Abhishek D. Parmar, Kelly R. Haisley, Brandon H. Tieu, Paul H. Schipper, John G. Hunter, and James P. Dolan. 2018. “Gastric Ischemic Conditioning Prior to Esophagectomy Is Associated with Decreased Stricture Rate and Overall Anastomotic Complications.” *Journal of Gastrointestinal Surgery* 22 (9): 1501–7. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3817-7>.
- Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. 2019. “Cancer Statistics, 2019.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (1): 7–34.
<https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Sjoquist, Katrin M., Bryan H. Burmeister, B. Mark Smithers, John R. Zalcborg, R. John Simes, Andrew Barbour, and Val Gebski. 2011. “Survival after Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Resectable Oesophageal Carcinoma: An Updated Meta-Analysis.” *The Lancet Oncology* 12 (7): 681–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5).
- Slooter, M D, D M de Bruin, W J Eshuis, D P Veelo, S van Dieren, S S Gisbertz, and M I van Berge Henegouwen. 2020. “Quantitative Fluorescence-Guided

- Perfusion Assessment of the Gastric Conduit to Predict Anastomotic Complications after Esophagectomy.” *Diseases of the Esophagus*, 1–8. <https://doi.org/10.1093/dote/daaa100>.
- Slooter, Maxime D., Wietse J. Eshuis, Miguel A. Cuesta, Suzanne S. Gisbertz, and Mark I. van Berge Henegouwen. 2019. “Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green during Esophagectomy to Prevent Surgical Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Thoracic Disease* 11 (Suppl 5): S755–65. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.30>.
- Sluis, Pieter C. van der, Sylvia van der Horst, Anne M. May, Carlo Schippers, Lodewijk A.A. Brosens, Hans C.A. Joore, Christiaan C. Kroese, et al. 2019. “Robot-Assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial.” *Annals of Surgery* 269 (4): 621–30. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003031>.
- Straatman, Jennifer, Nicole Van Der Wielen, Miguel A. Cuesta, Freek Daams, Josep Roig Garcia, Luigi Bonavina, Camiel Rosman, Mark I. Van Berge Henegouwen, Suzanne S. Gisbertz, and Donald L. Van Der Peet. 2017. “Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection.” *Annals of Surgery* 266 (2): 232–36. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002171>.
- Tanaka, Koji, Tomoki Makino, Makoto Yamasaki, Takahiko Nishigaki, Yasuhiro Miyazaki, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa, et al. 2018. “An Analysis of the Risk Factors of Anastomotic Stricture after Esophagectomy.” *Surgery Today* 48 (4): 449–54. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1608-5>.
- Thomas, D. M., R. M. Langford, R. C.G. Russell, and L. P. Le Quesne. 1979. “The Anatomical Basis for Gastric Mobilization in Total Oesophagectomy.” *British Journal of Surgery* 66 (4): 230–33. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800660404>.
- Uhlenhopp, Dustin J., Eric Omar Then, Tagore Sunkara, and Vinaya Gaduputi. 2020. “Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors.” *Clinical Journal of Gastroenterology* 13 (6): 1010–21. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>.
- Urschel, John D. 1998. “Esophagogastric Anastomotic Leaks: The Importance of Gastric Ischemia and Therapeutic Applications of Gastric Conditioning.”

- Journal of Investigative Surgery* 11 (4): 245–50.
<https://doi.org/10.3109/08941939809032198>.
- Urschel, John D., Joseph G. Antkowiak, Mark D. Delacure, and Hiroshi Takita. 1997. "Ischemic Conditioning (Delay Phenomenon) Improves Esophagogastric Anastomotic Wound Healing in the Rat." *Journal of Surgical Oncology* 66 (4): 254–56. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199712\)66:4<254::AID-JSO6>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199712)66:4<254::AID-JSO6>3.0.CO;2-A).
- Urschel, John D. 1995. "Esophagogastronomy Anastomotic Leaks Complicating Esophagectomy: A Review." *American Journal of Surgery* 169 (6): 634–40. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80238-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80238-4).
- Vamvakas, Eleftherios C., and Morris A. Blajchman. 2007. "Transfusion-Related Immunomodulation (TRIM): An Update." *Blood Reviews* 21 (6): 327–48. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.07.003>.
- Varela, Esteban, Kevin M. Reavis, Marcelo W. Hinojosa, and Ninh Nguyen. 2008. "Laparoscopic Gastric Ischemic Conditioning Prior to Esophagogastrrectomy: Technique and Review." *Surgical Innovation* 15 (2): 132–35. <https://doi.org/10.1177/1553350608317352>.
- Veeramootoo, Darmarajah, Angela C. Shore, Beverley Shields, Rakesh Krishnadas, Martin Cooper, Richard G. Berrisford, and Shahjehan A. Wajed. 2010. "Ischemic Conditioning Shows a Time-Dependant Influence on the Fate of the Gastric Conduit after Minimally Invasive Esophagectomy." *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 24 (5): 1126–31. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0739-1>.
- Veeramootoo, Darmarajah, Angela C. Shore, and Shahjehan A. Wajed. 2012. "Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Gastric Ischemic Conditioning Prior to Minimally Invasive Esophagectomy, the LOGIC Trial." *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 26 (7): 1822–29. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2123-1>.
- Velanovich, Vic, and Nathan Mohlberg. 2006. "The Split-Stomach Fundoplication after Esophagogastrrectomy." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 10 (2): 178–85. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.10.014>.
- Wajed, Shahjehan A., Darmarajah Veeramootoo, and Angela C. Shore. 2012. "Surgical Optimisation of the Gastric Conduit for Minimally Invasive Oesophagectomy." *Surgical Endoscopy* 26 (1): 271–76.

- <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1855-2>.
- Wang, Bing-Yen, Wei-Heng Hung, Shiao-Chi Wu, Heng-Chung Chen, Chang-Lun Huang, Ching-Hsiung Lin, and Hui-Shan Chen. 2019. "Comparison Between Esophagectomy and Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Cancer." *The Annals of Thoracic Surgery* 107 (4): 1060–67. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.036>.
- Wang, Wen Ping, Qiang Gao, Kang Ning Wang, Hui Shi, and Long Qi Chen. 2013. "A Prospective Randomized Controlled Trial of Semi-Mechanical versus Hand-Sewn or Circular Stapled Esophagogastronomy for Prevention of Anastomotic Stricture." *World Journal of Surgery* 37 (5): 1043–50. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1932-x>.
- Watanabe, Masayuki, Yuji Tachimori, Tsuneo Oyama, Yasushi Toh, Hisahiro Matsubara, Masaki Ueno, Koji Kono, et al. 2021. "Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2013." *Esophagus* 18 (1): 1–24. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00785-y>.
- Wiggins, T., S. R. Markar, S. Arya, and G. B. Hanna. 2015. "Anastomotic Reinforcement with Omentoplasty Following Gastrointestinal Anastomosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Surgical Oncology* 24 (3): 181–86. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.06.011>.
- Wormuth, Jennifer K., and Richard F. Heitmiller. 2006. "Esophageal Conduit Necrosis." *Thoracic Surgery Clinics* 16 (1): 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2006.01.003>.
- Xia, Brent T, Ernest L Rosato, Karen A Chojnacki, Albert G Crawford, Benny Weksler, and Adam C Berger. 2013. "Major Perioperative Morbidity Does Not Affect Long-Term Survival in Patients Undergoing Esophagectomy for Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction." *World Journal of Surgery* 37 (2): 408–15. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1823-6>.
- Yamashita, Kotaro, Tomoki Makino, Hiroshi Miyata, Yasuhiro Miyazaki, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa, Makoto Yamasaki, et al. 2016. "Postoperative Infectious Complications Are Associated with Adverse Oncologic Outcomes in Esophageal Cancer Patients Undergoing Preoperative Chemotherapy." *Annals of Surgical Oncology* 23 (6): 2106–14. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5045-7>.
- Yamashita, Kotaro, Masayuki Watanabe, Shinji Mine, Tasuku Toihata, Ian

- Fukudome, Akihiko Okamura, Masami Yuda, Masaru Hayami, Naoki Ishizuka, and Yu Imamura. 2018. "Minimally Invasive Esophagectomy Attenuates the Postoperative Inflammatory Response and Improves Survival Compared with Open Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer: A Propensity Score Matched Analysis." *Surgical Endoscopy* 32 (11): 4443–50. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6187-z>.
- Yendamuri, Sai, Lyndsay Gutierrez, Adeleke Oni, Terry Mashtare, Nikhil Khushalani, Gary Yang, Hector Nava, Todd Demmy, and Chukwumere Nwogu. 2011. "Does Circular Stapled Esophagogastric Anastomotic Size Affect the Incidence of Postoperative Strictures?" *Journal of Surgical Research* 165 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.09.019>.
- Yetasook, A. K., D. Leung, J. A. Howington, M. S. Talamonti, J. Zhao, J. M. Carbray, and M. B. Ujiki. 2013. "Laparoscopic Ischemic Conditioning of the Stomach Prior to Esophagectomy." *Diseases of the Esophagus* 26 (5): 479–86. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01374.x>.
- Yibulayin, Waresijiang, Sikandaer Abulizi, Hongbo Lv, and Wei Sun. 2016. "Minimally Invasive Oesophagectomy versus Open Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Meta-Analysis." *World Journal of Surgical Oncology* 14 (1). <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1062-7>.
- Yoda, Yusuke, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Shinya Tsuruta, Yasuhiro Oono, Takashi Kojima, Keiko Minashi, Hiroaki Ikematsu, and Atsushi Ohtsu. 2012. "Endoscopic Balloon Dilatation for Benign Fibrotic Strictures after Curative Nonsurgical Treatment for Esophageal Cancer." *Surgical Endoscopy* 26 (10): 2877–83. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2273-9>.
- Yuan, Y., K. N. Wang, and L. Q. Chen. 2015. "Esophageal Anastomosis." *Diseases of the Esophagus* 28 (2): 127–37. <https://doi.org/10.1111/dote.12171>.
- Yuan, Yong, Xiaoxi Zeng, Yang Hu, Tianpeng Xie, and Yongfan Zhao. 2012. "Omentoplasty for Esophagogastric Anastomosis after Esophagectomy." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (November): CD008446. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008446.pub2>.
- Yukaya, Takafumi, Hiroshi Saeki, Yuta Kasagi, Yuichiro Nakashima, Koji Ando, Yu Imamura, Kippei Ohgaki, Eiji Oki, Masaru Morita, and Yoshihiko Maehara. 2015. "Indocyanine Green Fluorescence Angiography for

- Quantitative Evaluation of Gastric Tube Perfusion in Patients Undergoing Esophagectomy." *Journal of the American College of Surgeons* 221 (2): e37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.022>.
- Zahedi, Marco, Sabha Ganai, Amy K. Yetasook, Mark Talamonti, Michael B. Ujiki, JoAnn Carbray, and John Howington. 2012. "Tu1767 Laparoscopic Ischemic Conditioning as a Modality to Reduce Gastric Conduit Morbidity Following Esophagectomy." *Gastroenterology* 142 (5): S-1094. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)64254-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)64254-1).
- Zehetner, Jörg, Steven R. DeMeester, Evan T. Alicuben, Daniel S. Oh, John C. Lipham, Jeffrey A. Hagen, and Tom R. DeMeester. 2015. "Intraoperative Assessment of Perfusion of the Gastric Graft and Correlation With Anastomotic Leaks After Esophagectomy." *Annals of Surgery* 262 (1): 74–78. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000811>.
- Zhang, Yuwei. 2013. "Epidemiology of Esophageal Cancer." *World Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5598>.